

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 2 月 21 日 (21.02.2002)

PCT

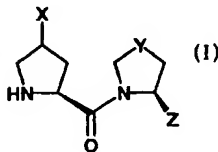
(10) 国際公開番号  
WO 02/14271 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 207/16, 401/14, 417/14, 498/04, 487/04, A61K 31/401, 31/454, 31/4439, 31/427, 31/4709, 31/5377, 31/438, 31/496, 31/506, 31/517, 31/5025, 31/551, A61P 43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ウェルファイド株式会社 (WELFIDE CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/06906
- (72) 発明者; および
- (22) 国際出願日: 2001 年 8 月 10 日 (10.08.2001)
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 北嶋 浩 (KI-TAJIMA, Hiroshi) [JP/JP]. 坂下 弘 (SAKASHITA, Hiroshi) [JP/JP]. 赤星文彦 (AKAHOSHI, Fumihiko) [JP/JP]. 林 義治 (HAYASHI, Yoshiharu) [JP/JP]; 〒573-1153 大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 ウェルファイド株式会社 創薬研究所内 Osaka (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
- 特願2000-243217 2000 年 8 月 10 日 (10.08.2000) JP
- 特願2000-400296 2000 年 12 月 28 日 (28.12.2000) JP
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: PROLINE DERIVATIVES AND USE THEREOF AS DRUGS

(54) 発明の名称: プロリン誘導体及びその医薬用途

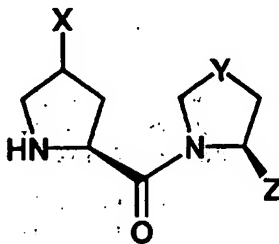


(57) Abstract: The invention aims at providing compounds which exhibit therapeutic effects through the inhibition of DPP-IV and are satisfactory as drugs. The invention has been accomplished by finding that  $\gamma$ -substituted proline derivatives of the general formula (I) exhibit potent DPP-IV inhibitory activities and improving the same in stability. [In the general formula, each symbol is as defined in the description.]

(57) 要約:

本発明目的はDPP-IV阻害作用による治療効果を有し、医薬品として満足できる化合物を提供することにある。

本発明者らは、式 (I)



(I)

[式中、各記号は明細書中に記載のとおりである。]

で表されるプロリンの $\gamma$ 位に置換基を導入した誘導体が強力なDPP-IV阻害作用を有する事を見出し、さらに安定性を高めることにより本発明を完成した。



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。



## 明細書

## プロリン誘導体及びその医薬用途

## 発明の属する技術分野

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) 阻害作用を示し、糖尿病、肥満、HIV感染、癌転移、皮膚病、前立腺肥大症、歯根膜炎又は自己免疫疾患等の治療又は予防に有用なプロリン誘導体又はその塩に関する。

## 技術背景

DPP-IVはN末端から2番目にプロリン (アラニン、ヒドロキシプロリンでもよい) を有するアミノ酸配列を認識し、ジペプチドXaa-Proを産生するセリンプロテアーゼである (Xaaは任意のアミノ酸、ProはL-プロリンを示す)。DPP-IVは、哺乳動物組織中に広く分布し、特に血液、腎臓、腸管上皮及び胎盤に存在することが知られている。

哺乳動物におけるDPP-IVの生理学的役割は完全には解明されていないが、神経ペプチドの分解〔ヘイマン (Heymann) 等、FEBSレターズ (FEBS Letters) 第91巻、360-364頁 (1978)〕、T細胞の活性化〔ショーン (Schon) 等、バイオメディカ・バイオキミカ・アクタ (Biomedica Biochimica Acta) 第44巻、K9-K15頁 (1985)〕、転移性腫瘍細胞の内皮への接着〔ジョンソン (Johnson) 等、ジャーナル・オブ・セル・バイオロジー (Journal of Cell Biology)、第121巻、1423-1432頁 (1993)〕、HIVウイルスのリンパ球への侵入〔カレバウト (Callebaut) 等、サイエンス (Science) 第262巻、2045-2050頁 (1993)〕等の広範囲にわたる生体機能に関与することが明らかにされつつある。なかでも、強力なインスリン分泌能を有し食後の血糖値調節を担う生体内物質グルカゴン様ペプチド (GLP-1) を不活性化する酵素としてのDPP-IVの役割が注目されている〔デアコン (Deacon) 等、ジャーナル・オブ・クリニカル・エンドクリノロジー・アンド・メタボリズム (Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism)

、第80巻、952-957頁(1995)〕。

GLP-1は生体内においては数分で代謝されることが知られている。その中でも特にDPP-IVによる代謝は重要であり、GLP-1を速やかに切断して不活性型GLP-1を産生する〔デアコン (Deacon) 等、アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー (American Journal of Physiology)、第271巻、E458-E464頁(1996)〕。加えて、この不活性型GLP-1がGLP-1レセプターに対し拮抗作用することから、GLP-1の生理的作用がさらに減弱化すると考えられている〔ヌーゼン (Knudsen) 等、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology)、第318巻、429-435頁(1996)〕。したがって、DPP-IV阻害によりGLP-1の分解を抑制する方法はGLP-1作用増強のアプローチとして最良と考えられる。すなわち、DPP-IV阻害薬はインスリン非依存型糖尿病(2型糖尿病)患者にとって、遷延性低血糖などの副作用を伴わずに食後高血糖を是正するための優れた治療方法になり得るものと期待されている。

DPP-IV阻害薬に関する特許出願には以下のようなものがある。特表平9-509921号公報には(S)-2-シアノ-1-L-プロリンピロリジン誘導体が開示されている。これにおいて開示された化合物のL-プロリン部分に相当するL- $\alpha$ -アミノ酸は疎水性側鎖を有する事を特徴とする。

また、WO99/61431公報には天然アミノ酸とチアゾリジン又はピロリジンからなる化合物がDPP-IV阻害作用を示すことが記載されている。

#### 発明の開示

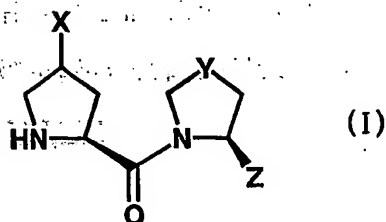
現在までに多くのDPP-IV阻害薬が報告されているが〔オウガスチンス (Augustyns) 等、カレント・メディシナル・ケミストリー (Current Medicinal Chemistry)、第6巻、311-327頁(1999)〕、いずれの化合物も、阻害活性、生体内における安定性及び安全性が十分とは言えず、医薬品として満足出来るものではない。したがって、DPP-IV阻害作用による治療効果を有し、医薬品として満足できる化合物の開発

が望まれている。

本発明者らは、上記の点に鑑み新規DPP-IV阻害薬の開発を目的とし鋭意検討を行った。その結果、本発明者らは、プロリンの $\gamma$ 位に置換基を導入した誘導体が強力なDPP-IV阻害作用を有する事を見出し、さらに安定性を高めて本発明を完成した。

すなわち、本発明は以下の化合物に関する。

(1) 一般式 (I)



〔式中、Xは $-NR^1R^2$  ( $R^1$ 、 $R^2$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有してもよい芳香環が縮合していてもよく、また、このヘテロサイクルはスピロ環でもよい。)、 $-NR^3COR^4$  ( $R^3$ 、 $R^4$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-NR^5CONR^6R^7$ または $-NR^5CH_2CH_2NR^6R^7$  ( $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は $R^6$ 、 $R^7$ は互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有してもよい芳香環が縮合していてもよい。)、 $-NR^8$

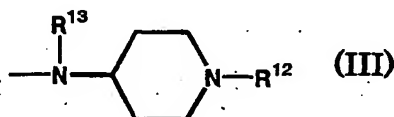
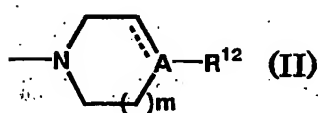
$\text{SO}_2\text{R}^9$  ( $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-\text{OR}^{10}$ 又は $-\text{OCOR}^{11}$  ( $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示し、

$\text{Y}$ は $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}-\text{OH}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{S}=\text{O}$ 又は $\text{SO}_2$ を示し、

$\text{Z}$ は水素原子又はシアノを示す。

なお、上記基のうち、アルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。〕で示されるL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(2) 一般式 (I) のXが下式



〔式中、

—  
-----

は単結合又は二重結合を示し、

$\text{R}^{12}$ はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{COR}^{17}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ 又は $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$  ( $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{19}$ 、 $\text{R}^{20}$ 及び $\text{R}^{21}$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示すか、又は $\text{R}^{14}$ と $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{19}$ と $\text{R}^{20}$ はそれぞれ互いに結合して1~2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを

形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)を示し、

$R^{13}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示し、  
 $m$ は1又は2を示し、

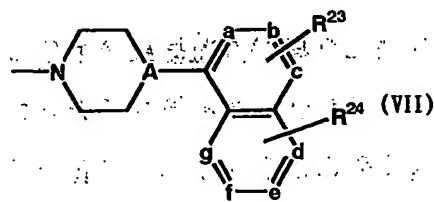
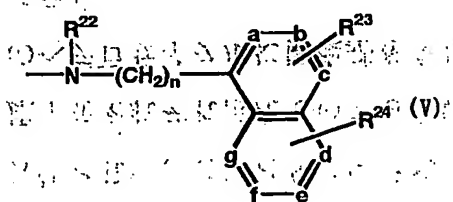
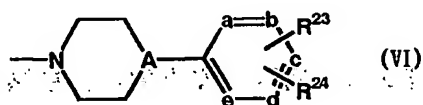
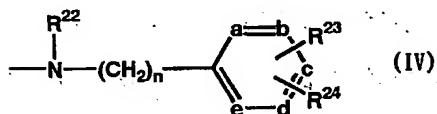
Aは炭素原子又は窒素原子を示す。

ただし、i) Aが炭素原子を示す場合、Aは水酸基、カルボキシル又はアルコキシカルボニルで置換されていても良い。また、ii) Aが窒素原子を示す場合、

は単結合を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル及びヘテロサイクルはそれぞれ置換基を有していてもよい。} から選ばれる置換基である前記(1)に記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(3) 一般式(I)のXが下式



〔式中、 $R^{22}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示し、

$R^{23}$ 、 $R^{24}$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル

、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{27}$ 、 $-\text{OR}^{28}$ 、 $-\text{COOR}^{29}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{32}$ 又は $-\text{CONR}^{33}\text{R}^{34}$  ( $\text{R}^{25}$ 、 $\text{R}^{26}$ 、 $\text{R}^{27}$ 、 $\text{R}^{28}$ 、 $\text{R}^{29}$ 、 $\text{R}^{30}$ 、 $\text{R}^{31}$ 、 $\text{R}^{32}$ 、 $\text{R}^{33}$ 及び $\text{R}^{34}$ は、同一又は異なっているとしてもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示すが、又は $\text{R}^{25}$ と $\text{R}^{26}$ 、 $\text{R}^{33}$ と $\text{R}^{34}$ はそれぞれ互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)を示し、

a、b、c、d、e、f、gは全て炭素原子であるか、又は、いずれか1つ又は2つが窒素原子で残りが炭素原子を示し、

nは0、1、2又は3を示し、

Aは炭素原子又は窒素原子を示す。

ただし、Aが炭素原子を示す場合、Aは水酸基、カルボキシル又はアルコキシカルボニルで置換されていても良い。

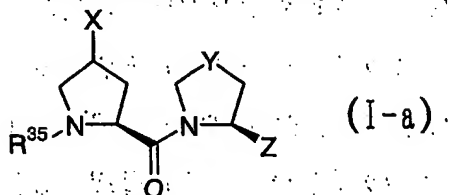
なお、上記基のうち、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。)から選ばれる置換基で示される前記(1)又は(2)のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(4) 一般式(I)においてXの結合している不斉炭素がS配置で表され、Xが式(VI)又は(VII)の基であり、 $\text{R}^{23}$ 、 $\text{R}^{24}$ がそれぞれ同一又は異なってニトロ、シアノ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルオキシ、ハロゲン又はハロアルキルであり、Yが硫黄原子であり、Zが水素原子である前記(1)から(3)のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(5) 一般式(I)においてXが水酸基、置換基を有していてもよいフェニルアミノ、置換基を有していてもよい2-ピリジルアミノ、置換基を有していてもよい

い3-ピリダジニルアミノ、置換基を有していてもよい2-ピリミジニルアミノであり、Xが結合している不斉炭素がS配置で表される前記(1)に記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(6) 一般式(I-a)

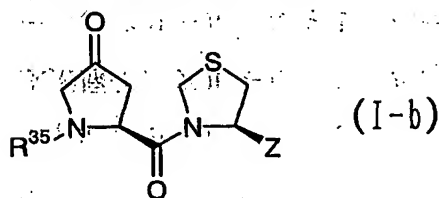


〔式中、Xは $-NR^1R^2$  ( $R^1$ 、 $R^2$ は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール又はヘテロアリーールアルキルを示すか、又は互いに結合してヘテロサイクルを形成してもよく、1~2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよく、またこのヘテロサイクルはスピロ環でもよい。)、 $-NR^3COR^4$  ( $R^3$ 、 $R^4$ は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、アリーールアルケニル、ヘテロアリーール又はヘテロアリーールアルキルを示す。)、 $-NR^5CONR^6R^7$ または $-NR^5CH_2CH_2NR^6R^7$  ( $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール又はヘテロアリーールアルキルを示すか、又は $R^6$ 、 $R^7$ は互いに結合してヘテロサイクルを形成してもよく、1~2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)、又は $-NR^8SO_2R^9$  ( $R^8$ 、 $R^9$ は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール又はヘテロアリーールアルキルを示す。)を示し、Yは $CH_2$ 、 $CH-OH$ 、S、 $S=O$ 又は $SO_2$ を示し、Zは水素原子又はシアノを示し、 $R^{35}$ は $-COR^{41}$  ( $R^{41}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアル

キルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)又は $-\text{COOR}^{42}$  ( $\text{R}^{42}$ はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]

で表される化合物。

(7) 一般式 (I-b)



〔式中、Zは水素原子又はシアノを示し、 $\text{R}^{36}$ は $-\text{COR}^{41}$  ( $\text{R}^{41}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)又は $-\text{COOR}^{42}$  ( $\text{R}^{42}$ はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。〕で表される化合物。

さらに本発明は、以下の医薬用組成物に関する。

(8) 前記(1)～(5)のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩と薬理学上許容しうる担体とを含有する医薬組成物。

(9) 前記(1)～(5)のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするDPP-IV阻害薬。

(10) 前記(1)～(5)のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするDPP-IVが関与する疾患の治療剤。

(11) 前記疾患が糖尿病、肥満、HIV感染、癌転移、皮膚病、前立腺肥大症



、歯根膜炎又は自己免疫疾患によるものである前記（１０）に記載の治療剤。

本明細書中で使用されている各記号について以下に説明する。

アルキルとは、好ましくは炭素数１～８で直鎖状又は分岐鎖状のアルキルを意味し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル等が挙げられる。

アシルは、好ましくは炭素数１～８で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイル等が挙げられる。

シクロアルキルとしては、好ましくは炭素数３～７で、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

シクロアルキルアルキルとは、そのシクロアルキル部は上記と同等であり、そのアルキル部は、好ましくは炭素数１～３で直鎖状又は分岐鎖状のシクロアルキルを意味し、例えばシクロプロピルメチル、２-シクロブチルエチル、３-シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルメチル、２-シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルメチル等が挙げられる。

アリールとしては、好ましくはフェニル、ナフチル、又はオルト融合した二環式の基で８～１０個の環原子を有し少なくとも一つの環が芳香環であるもの（例えばインデニル）等が挙げられる。

アリールアルキルとは、そのアリール部は上記と同等であり、そのアルキル部は、好ましくは炭素数１～３で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばベンジル、ベンズヒドリル、フェネチル、３-フェニルプロピル、１-ナフチルメチル、２-（１-ナフチル）エチル、２-（２-ナフチル）エチル、３-（２-ナフチル）プロピル等が挙げられる。

アリールアルケニルとは、そのアリール部は上記と同等であり、そのアルケニル部は、好ましくは炭素数２～３で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばスチリル等が挙げられる。

ヘテロアリールとは、好ましくは炭素及び１～４個のヘテロ原子（酸素、硫黄又は窒素）を有する５～６員環基、又はそれから誘導される８～１０個の環原子

を有するオルト融合した二環式ヘテロアリアル、特にベンズ誘導体、若しくはプロベニレン、トリメチレン若しくはテトラメチレン基をそれに融合して導かれるもの、並びにその安定なN-オキシド等が挙げられる。例えば、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、1, 3, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサゾロピリジル、イミダゾピリダジニル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、クロメニル、イソインドリル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾリル、ベンズオキサジニル等が挙げられる。

ヘテロアリアルアルキルとは、そのヘテロアリアル部は上記と同等であり、そのアルキル部は、好ましくは炭素数1~3で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えば2-ピロリルメチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル、2-(4-ピリジル)エチル、3-(2-ピロリル)プロピル、4-イミダゾリルメチル等が挙げられる。

ヘテロサイクルとは、炭素及び少なくとも1個の窒素を有しさらに他のヘテロ原子(酸素又は硫黄)を有していてもよく、飽和または不飽和であってもよい、単環の4~7員環基またはスピロ環である10~11員環基であり、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピベリジノ、ピベラジニル、モルホリノ、1, 4-ジアゼパニル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジル、チオモルホリノ、オキソチオモルホリノ、ジオキソチオモルホリノ、3-アザスピロ[5, 5]ウンデシル、1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デシル等が挙げられる。

さらに、上記ヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環（例えば、ベンゼン環またはピリジン環等）が縮合していてもよくその具体的な例としては、例えば、インドリニル、イソインドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、フタルイミド、インドリル等が挙げられる。

ハロゲンとしては、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素が挙げられる。

ハロアルキルとしては、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル等が挙げられる。

なお、上記置換基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルは、以下に示す1または2個以上の置換基によってそれぞれ置換されていてもよい。

これらの置換基としては、例えば、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、オキソ、フェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、4-ピベリジニル、2-モルホリノエチル、3-ピコリル、アリールアルキル、 $-\text{COOR}_a$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOR}_a$ 、 $-\text{OCH}_2\text{COOR}_a$ 、 $-\text{CONR}_b\text{R}_c$ 、 $-\text{CH}_2\text{CQN R}_b\text{R}_c$ （Qは=O又は=Sを示す。）、 $-\text{OCH}_2\text{CONR}_b\text{R}_c$ 、 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{NR}_e\text{R}_f$ 、 $-\text{SO}_2\text{T}_1$ 、 $-\text{CONR}_d\text{SO}_2\text{T}_1$ 、 $-\text{NR}_e\text{R}_f$ 、 $-\text{NR}_g\text{CHO}$ 、 $-\text{NR}_g\text{COT}_2$ 、 $-\text{NR}_g\text{COOT}_2$ 、 $-\text{NR}_g\text{CONR}_i\text{R}_j$ 、 $-\text{NR}_k\text{SO}_2\text{T}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_l\text{R}_m$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_n\text{COT}_4$ 、メチレンジオキシ、エチレンオキシ等が挙げられる。

これらの置換基は、さらに置換基を有していてもよく、例えば、置換基を有するフェニル、2-ピリジル、4-ピベリジニルとしては、4-シアノフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、5-シアノ-2-ピリジル、1-エトキシカルボニル-4-ピベリジニル等が挙げられる。

ここで、上記置換基の置換基において、ハロゲン、アルキル、アリールアルキルは前述と同様のものが挙げられる。

アルコキシは、好ましくは炭素数1～8で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ等が挙げられる。アルキルチオは、好ましくは炭素数1～8で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、オクチルチオ等が挙げられる。アシルオキシは、好ましくは炭素数1～8で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ヒバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ベンゾイルオキシ等が挙げられる。

また、 $R_a \sim R_n$ は、水素、アルキル（前述と同様）、アリールアルキル（前述と同様）を示す。なお、 $-NR_b R_c$ 、 $-NR_d R_f$ 、 $-NR_i R_j$ 、 $-NR_l R_m$ における $R_b$ と $R_c$ 、 $R_d$ と $R_f$ 、 $R_i$ と $R_j$ 、 $R_l$ と $R_m$ は、それぞれ互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよく（前述と同様であり、これは上述の置換基により置換されていてもよい。）、さらに $-NR_d R_f$ は $=O$ を有するヘテロアリアル（例えば2-ピロリジノン-1-イル、スクシンイミド、オキサゾリジン-2-オン-3-イル、2-ベンズオキサゾリノン-3-イル、フタルイミド、シス-ヘキサヒドロフタルイミド等）を示すこともできる。 $T_1 \sim T_4$ は、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル又はハロアルキルを示し、これは上述の置換基により置換されていてもよい。

化合物(I)においてXが結合している不斉炭素により、化合物(I)は光学活性体又はジアステレオマー混合物として存在することができるが、当該ジアステレオマー混合物は公知の手法により各光学活性体に分離することができる。

化合物(I)は多形(polymorphism)を示すことができ、また、一より多くの互変異性体として存在することができる。

したがって、本発明は、上記のようないかなる立体異性体、光学異性体、多形

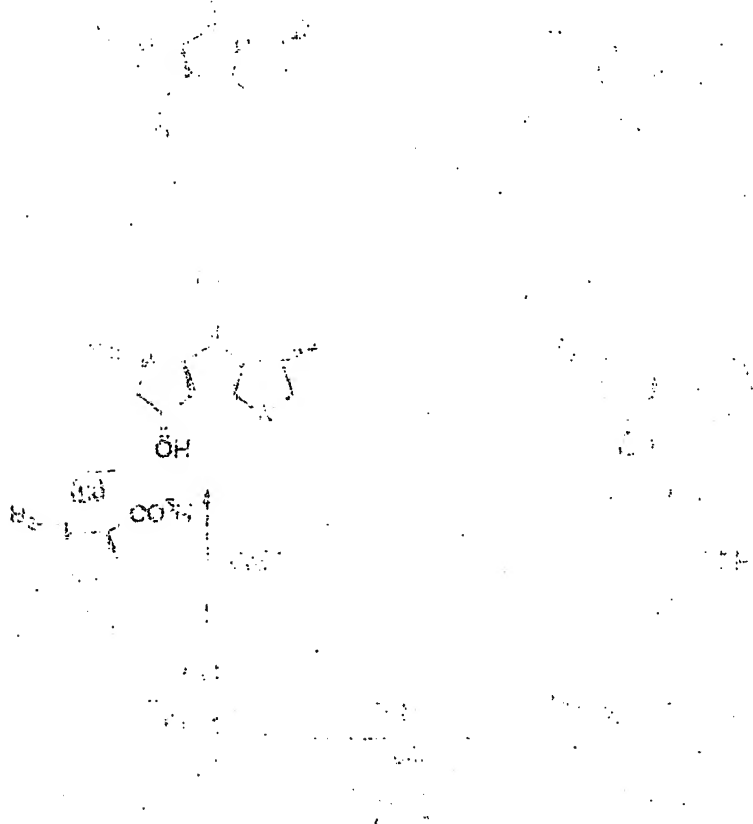
体、互変異性体、及びそれらの任意の混合物等を含有するものである。

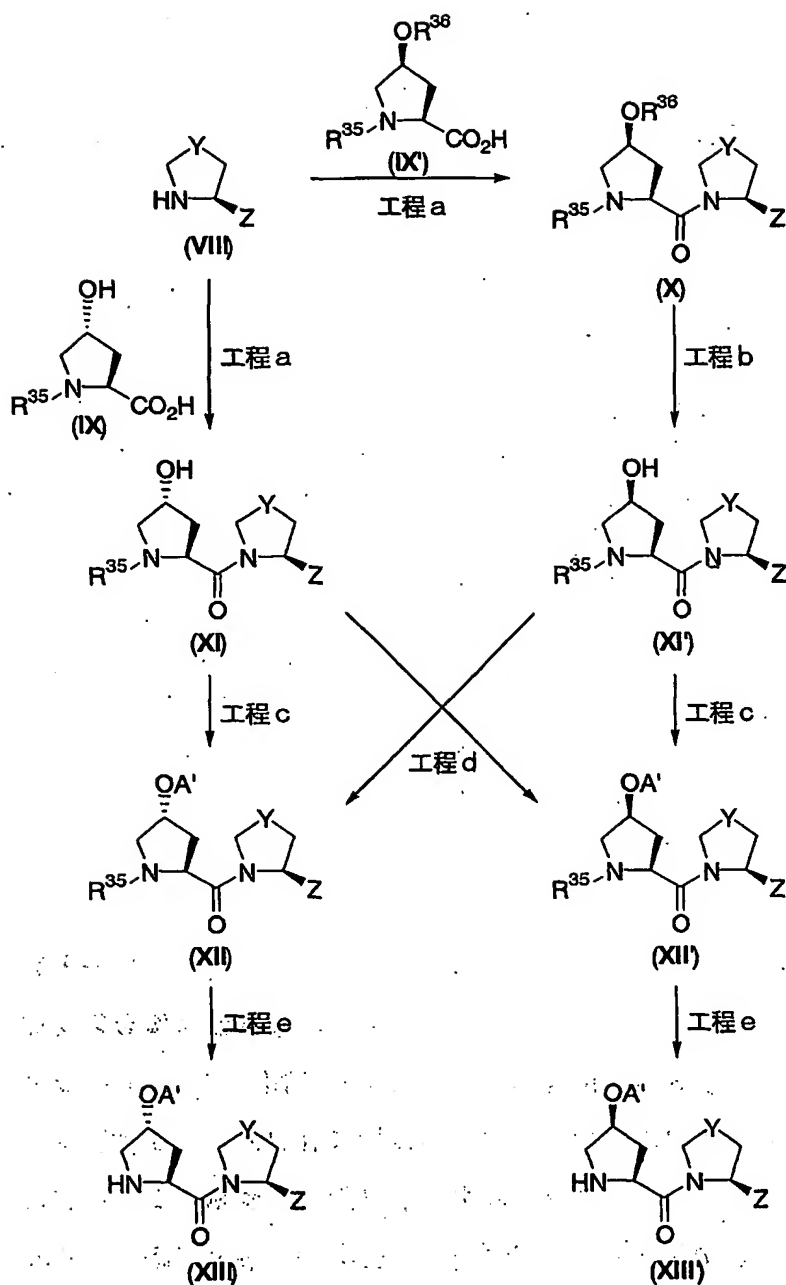
化合物 (I) の医薬上許容される塩としては、無機酸付加塩（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩）、有機酸付加塩（例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸、パントテン酸、メチル硫酸等との塩）、アミノ酸との塩（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等との塩）等が挙げられる。

本発明のL-プロリン誘導体は、以下の方法により製造することができる。

スキーム1に、一般式 (I) においてXが $-OR^{10}$ 、または、 $-OCOR^{11}$ である化合物の製造方法を示す。

スキーム1





〔式中、R<sup>35</sup>はアミノ酸の保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル（Boc）、ベンジルオキシカルボニル（Cbz））を示し、R<sup>36</sup>は水酸基の保護基（例えば、tert-ブチルジメチルメチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル）を示し、A'はR<sup>10</sup>又はCOR<sup>11</sup>を示す。他の各記号は前記と同義である。〕

一般式 (VII I) で示される化合物の Z がシアノの場合には文献記載の手法〔アシュワース (Ashworth) 等、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、第 6 巻、1163-1166 頁 (1996)〕であるか、又はこれらの文献に基づいて慣用の手法により調製できる。また、一般式 (IX') で示される化合物〔以下化合物 (IX') と記す〕は、ヒドロキシプロリン誘導体の水酸基を常法によりシリル化して調製できる。

工程 a: 化合物 (VII I) と化合物 (IX) を反応させてアミド化合物 (XI) を、又は化合物 (VII I) と化合物 (IX') を反応させてアミド化合物 (X) を得る工程である。

化合物 (IX) 又は (IX') のカルボン酸を活性化する縮合剤として、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド (EDC) 又はその塩酸塩、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキシキノリン (EEDQ)、カルボジイミダゾール (CDI)、ジエチルホスホリルシアニド、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスビロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、クロロギ酸イソブチル、塩化ジエチルアセチル、塩化トリメチルアセチル等が挙げられる。これらの縮合剤を単独で、あるいは N-ヒドロキシスクシンイミド (HONSu)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、又は 3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン (HOBT)、又は 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 等の添加剤を組み合わせ用いる。

当該反応は通常不活性溶媒中で行われ、用いられる不活性溶媒は非プロトン性のものならばいかなるものでもよく、好適なものとして、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等が挙げられる。また、当該縮合は、通常 -30 ~ 80 °C の温度で行われ、好ましくは -10 ~ 25 °C で行われる。

工程 b : 化合物 (X) を脱保護させて化合物 (X I') を得る工程である。

この反応はテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド等を用いて行うことができ、この際、酢酸等の酸を用いて反応液を緩衝するのが好ましく、通常  $-30 \sim 70^{\circ}\text{C}$  の温度下で、10分～24時間で行われる。

工程 c : 化合物 (X I) を反応させて化合物 (X I I) を、又は化合物 (X I') を反応させて化合物 (X I I') を得る工程である。

化合物 (X I) 又は (X I') の水酸基を通常の方法でアシル化することにより、A' が  $\text{COR}^{11}$  である一般式 (X I I) 又は (X I I') の化合物をそれぞれ得ることができる。この  $\text{R}^{11}$  がアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである化合物 (X I I) 又は (X I I') の合成法としては、酸ハライドのような活性化カルボン酸誘導体を使用する方法、カルボン酸とカップリング剤を使用する方法等が挙げられる。

また、化合物 (X I) 又は (X I') の水酸基をアルコラートに変換し、それに続きハロゲン化アルキル等に求核置換反応させることにより、A' が  $\text{R}^{10}$  である一般式 (X I I) 又は (X I I') の化合物をそれぞれ得ることができる。反応は、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、アルキルハライド等を用いてテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で、通常  $-80 \sim 60^{\circ}\text{C}$  の温度で行われ、好ましくは  $-50 \sim 25^{\circ}\text{C}$  で行われる。

工程 d : 化合物 (X I) を反応させて化合物 (X I I') を、又は化合物 (X I') を反応させて化合物 (X I I) を得る工程である。

反応は、トリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィン等のホスフィン類及びジアソジカルボン酸ジエステルの存在下、 $\text{R}^{11}\text{COOH}$  又は水酸基を有するアリール、ヘテロアリール類等を用いてトルエン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、通常  $-30 \sim 110^{\circ}\text{C}$  の温度で行われ、好ましくは  $0 \sim 25^{\circ}\text{C}$  の温度で行われる。

また、化合物 (X I) 又は (X I') の水酸基をスルホニル化反応させた後、



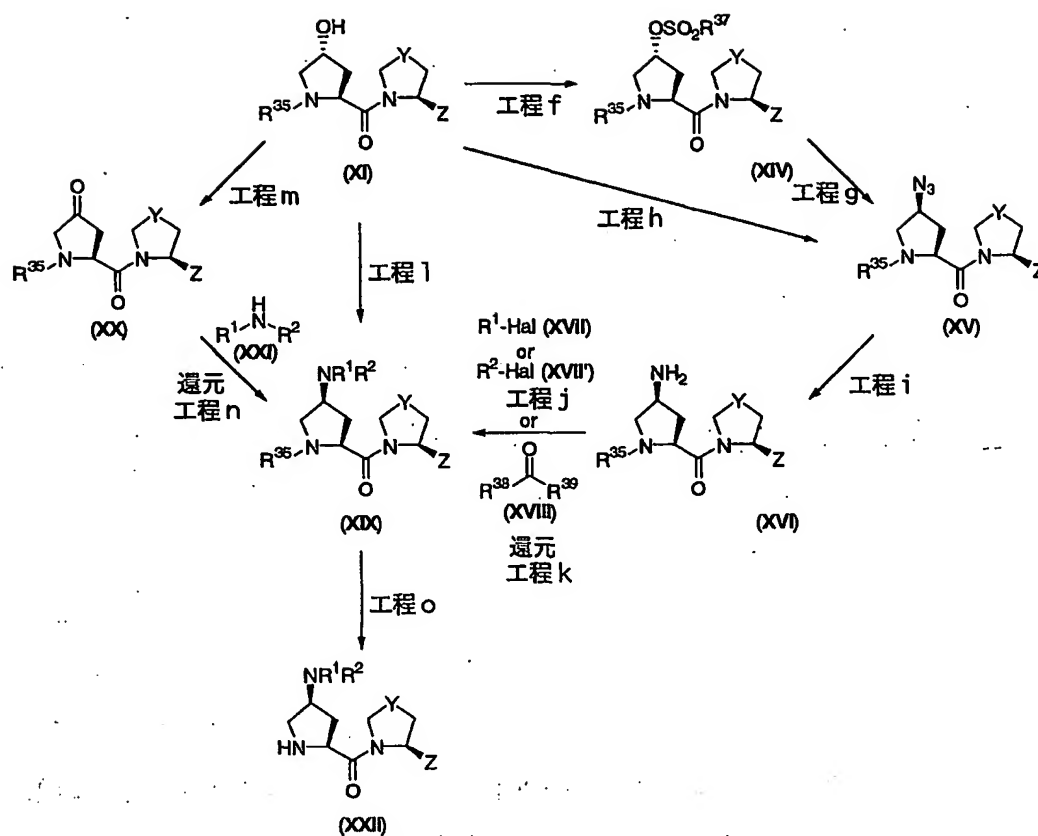
カルボン酸塩を反応させることにより、 $A'$  が  $CO R^{11}$  である一般式 (X I I') 又は (X I I) の化合物をそれぞれ得ることができる。スルホニル化反応は、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド等を用いて、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中で、通常 $-30 \sim 60^{\circ}C$ で10分から24時間で行われる。続くカルボン酸塩との反応は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基の存在下、 $R^{11}COOH$ を用いて、アセトン、ヘキサメチルホスホルアミド等の不活性溶媒中、通常 $0 \sim 120^{\circ}C$ で10分から24時間で行われる。

工程 e : 化合物 (X I I) を脱保護させて化合物 (X I I I) を得る工程、又は化合物 (X I I') を脱保護させて化合物 (X I I I') を得る工程である。

この反応において、保護基が Boc 基の場合は、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、クロロホルム等の溶媒中、塩化水素又は、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて、通常 $-30 \sim 60^{\circ}C$ で10分～24時間反応させて脱保護できる。

スキーム 2 に、一般式 (I) において X が  $-NR^1R^2$  である化合物の製造方法を示す。

スキーム 2



〔式中、 $\text{OSO}_2\text{R}^{37}$ は脱離基（例えば、トシレート（OTs）、メシレート（OMs）、トリフレート（OTf））を示し、Halはハロゲンを示し、 $\text{R}^{38}$ 、 $\text{R}^{39}$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。他の各記号は前記と同義である。〕

工程 f：化合物（XI）の水酸基をスルホニル化反応させて化合物（XIV）を得る工程である。

この反応は、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド等を用いて、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等の不活性溶媒

中、通常 $-30\sim 60^{\circ}\text{C}$ の温度下で、10分 $\sim$ 24時間で行われる。

工程g：化合物(XIV)をアジド化反応させて化合物(XV)を得る工程である。

反応は金属アジ化物、例えばアジ化ナトリウムを用いて、N，N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、通常 $0\sim 120^{\circ}\text{C}$ の温度で30分から24時間で行われる。

工程h：化合物(XI)から直接、化合物(XV)を得る工程である。

反応は、トリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィン等のホスフィン類及びジアゾジカルボン酸ジエステルの存在下、アジ化水素、DPPA、アジ化亜鉛ビスピリジン錯塩等を用いてトルエン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、通常 $-30\sim 100^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われる。

工程i：化合物(XV)を還元して化合物(XVI)を得る工程である。

この反応としてパラジウム、白金、ニッケル等を用いた接触還元、金属水素化物による還元、トリフェニルホスフィン、チオール、スルフィド、ジボラン、あるいは遷移金属を用いる還元等が挙げられる。

工程j：化合物(XVI)と化合物(XVII)又は(XVII')を反応させて化合物(XIX)を得る工程である。

反応はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、N-メチル-2-ピロリドン、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、 $0^{\circ}\text{C}$  $\sim$ 溶媒の沸点付近の温度で、好ましくは $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ で行われる。

工程k：化合物(XVI)と化合物(XVIIII)を反応させた後に還元して化合物(XIX)を得る工程である。

この反応は、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の存在下、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1，4-ジオキサン等の不活性溶媒中、必要に応じて酸性触媒、例えば酢酸、p-トルエンスルホン酸、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等を用いてもよ

く、通常0～100℃の温度下で、10分～20時間で行われる。

工程j又はkは必要に応じて繰り返すことにより、 $R^1$ と $R^2$ が同一又は異なる化合物(XIX)を得ることができる。

工程l：化合物(XI)から直接、化合物(XIX)を得る工程である。

反応は、トリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィン等のホスフィン類及びジアソジカルボン酸ジエステルの存在下、イミノジカーボネート類、スルホンアミド類、酸性度が高いN-H水素を有している含窒素化合物等を用いてトルエン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で行われる。

工程m：化合物(XI)を酸化して(XX)を得る工程である。

この反応は、例えば、室温にてピリジン三酸化硫黄錯体及びジメチルスルホキシドを使用する方法がある。有用な他の方法としては、例えば、アルカリ性過マンガン酸カリウム溶液を使用する方法；オギザリルクロリド、ジメチルスルホキシド及び3級アミンを使用する方法；無水酢酸及びジメチルスルホキシドを使用する方法；ジクロロ酢酸を触媒として、EDC及びジメチルスルホキシドを使用する方法；ジクロロメタン中、酸化クロミウム(XI)ピリジン錯体を使用する方法；TEMPOフリーラジカルを触媒として、臭化ナトリウムの存在下、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を酢酸エチルやトルエン中で使用する方法等がある。

工程n：化合物(XX)と化合物(XXI)を反応させた後に還元して化合物(XIX)を得る工程である。

この反応は、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の存在下、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン等の不活性溶媒中、必要に応じて酸性触媒、例えば酢酸、p-トルエンスルホン酸、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等を用いてもよく、通常0～100℃温度下で、10分～20時間で行われる。

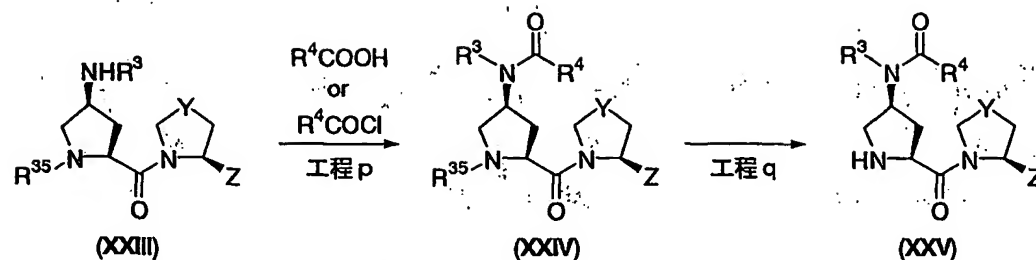
化合物(XXI)は、公知の方法で合成することができる。

工程oはスキーム1の工程eと同様である。

スキーム3に、一般式(I)においてXが $-NR^3COR^4$ である化合物の製造

方法を示す。

スキーム 3



〔式中の各記号は前記と同義である。〕

化合物 (XXIII) はスキーム 2 で得られた化合物 (XVI) と同一又は化合物 (XIX) の  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  の一方が水素原子の化合物である。

工程 p : 化合物 (XXIII) を反応させアミド化合物 (XXIV) を得る工程である。

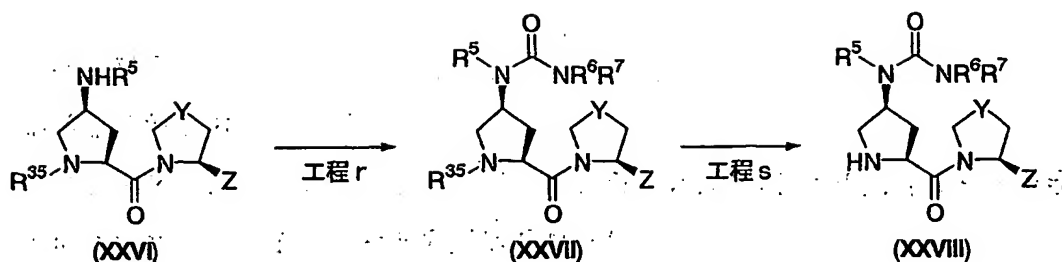
反応は  $\text{R}^4\text{COCl}$  を用いるか  $\text{R}^4\text{CO}_2\text{H}$  をチオニルクロリド、チオニルプロミド等を用いて酸ハライドにするか、ピバロイルクロリド、クロロギ酸イソブチル等を用いて混合酸無水物とし、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン等の三級塩基の存在下、トルエン、ヘキサン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド等の不活性溶媒中、通常  $0 \sim 120^\circ\text{C}$  で 10 分から 10 時間で行われる。

また、 $\text{R}^4\text{CO}_2\text{H}$  との反応は、工程 a で示した縮合剤を用いることもでき、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、通常  $-30 \sim 80^\circ\text{C}$  の温度で行われ、好ましくは  $-10 \sim 25^\circ\text{C}$  で行われる。

工程 q はスキーム 1 の工程 e と同様である。

スキーム 4 に、一般式 (I) において X が  $-\text{NR}^5\text{CONR}^6\text{R}^7$  である化合物の製造方法を示す。

スキーム 4



〔式中の各記号は前記と同義である。〕

化合物 (XXV I) はスキーム 2 で得られた化合物 (X V I) と同一又は化合物 (X I X) の  $R^1$ 、 $R^2$  の一方が水素原子の化合物である。

工程 r : 化合物 (XXV I) を反応させウレア化合物 (XXV I I) を得る工程である。

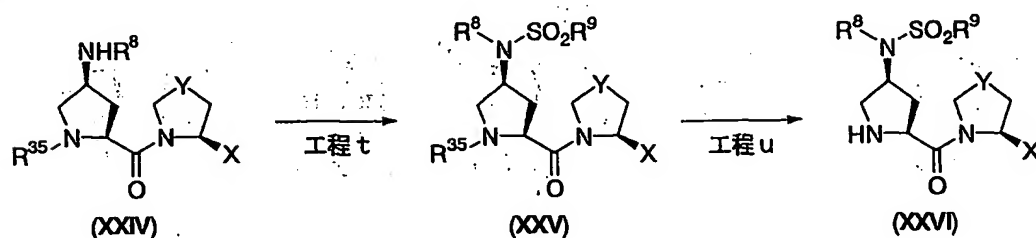
反応は  $R^6-NCO$  等のイソシアナートを用い、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で通常  $-20 \sim 80^\circ\text{C}$  の温度で行われ、好ましくは  $0 \sim 25^\circ\text{C}$  で行われる。

また、例えばカルボジイミダゾール、ホスゲン、ジホスゲン (トリクロロメチルクロロホルメート) 又はトリホスゲン〔ビス (トリクロロメチル) カーボネート〕等を  $R^6 R^7 NH$  で表されるアミンと、トリエチルアミン等の三級塩基とともに使用する方法もある。

工程 s はスキーム 1 の工程 e と同様である。

スキーム 5 に、一般式 (I) において X が  $-NR^8 \cdot SO_2 R^9$  である化合物の製造方法を示す。

スキーム 5



〔式中の各記号は前記と同義である。〕

化合物 (XX I X) はスキーム 2 で得られた化合物 (X V I) と同一又は化

物 (XIX) の  $R^1$ 、 $R^2$  の一方が水素原子の化合物である。

工程 t : 化合物 (XXIX) を反応させスルホンアミド化合物 (XXX) を得る工程である。

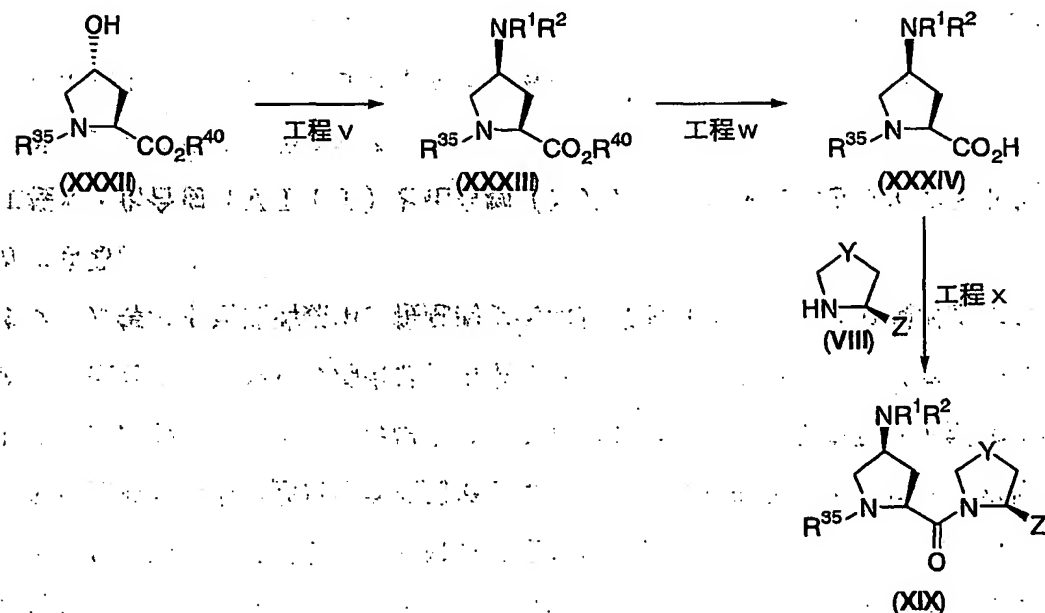
反応は  $R^9-SO_2Cl$  等のスルホニルクロリドを用い、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基の存在下、水、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中で通常  $-20 \sim 80^\circ C$  の温度で行われる。

又は、化合物 (XXIX) とスルフリルクロリドをトリエチルアミン等の三級塩基の存在下、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で反応させてスルファミルクロリドを得、そこにアリール化合物を塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下で反応させる方法もある。

工程 u はスキーム 1 の工程 e と同様である。

スキーム 6 に、化合物 (XXII) の別の製造方法を示す。本製造法は、 $R^1$ 、 $R^2$  が共に水素原子ではない化合物の場合に有用である。

スキーム 6



〔式中、 $R^{40}$  はメチル、エチル等のアルキル、ベンジル等を示し、他の各記号は前記と同義である。〕

工程vはスキーム2で示した化合物(XI)から化合物(XIX)の変換方法と同様である。

工程w: 化合物(XXXIII)のエステル保護されたカルボキシル基を脱保護させて化合物(XXXIV)を得る工程である。

反応は通常の脱保護反応が使用できるが、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ条件下で加水分解するか、あるいはR<sup>40</sup>がベンジル場合は、白金、パラジウム等の存在下、メタノール、エタノール等の不活性溶媒中、接触的水素添加等を行うことにより脱保護することができる。

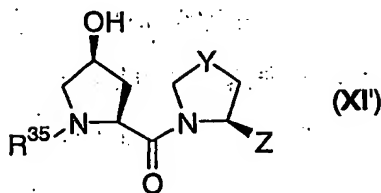
工程x: 化合物(VIII)と化合物(XXXIV)を反応させてアミド化合物(XIX)を得る工程である。

反応は工程aで示した縮合剤を用いることができ、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、通常-30~80℃の温度で行われ、好ましくは-10~25℃で行われる。

スキーム3に一般式(XXIV)で示した化合物、スキーム4に一般式(XXVII)で示した化合物、又はスキーム5に一般式(XXX)で示した化合物もスキーム6で示したような経路を用いて製造することができる。

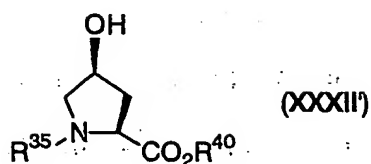
なお、スキーム2では一般式(XI)で示される化合物、又はスキーム6では一般式(XXXII)で示される化合物を原料として、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>が結合している不斉炭素がS配置で表される化合物(XXII)の製造方法を示した。

上記の他、化合物(XI')



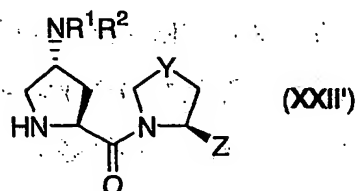
〔式中の各記号は前記と同義である。〕又は化合物(XXXII')





〔式中の各記号は前記と同義である。〕

を原料として上記と同様の方法により、 $\text{NR}^1\text{R}^2$  が結合している不斉炭素が R 配置で表される化合物 (XXI') も製造できる。



〔式中の各記号は前記と同義である。〕

また、各一般式で Z がシアノを示す場合、各中間体までの一般式の Z をカルバモイル基として製造し、公知の方法により脱水させてシアノ基に変換ができる。

この反応は、脱水剤として五酸化ニリン、オキシ塩化リン-イミダゾール、トリフルオロ酢酸無水物、p-トルエンスルホンクロリド-ピリジン等を用いてジクロロメタン、ピリジン等の不活性溶媒中で行われる。

このようにして製造される本発明の一般式 (I) の L-プロリン誘導体は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を適宜施すことによって、任意の純度のものとして採取できる。

また、当該一般式 (I) の L-プロリン誘導体は、必要により塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸及びメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シユウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸、パントテン酸、メチル硫酸等の有機酸との酸付加塩とすることができる。また、水和物等の溶媒和物としても存在する。

本発明の一般式 (I) で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩は、

哺乳動物（例えば、ヒト、イヌ、ネコ、ラット等）に対して、優れたDPP-IVの阻害作用を有する。

したがって、本発明化合物（I）又はその薬理的に許容される塩は、DPP-IVの阻害薬として有用であり、GLP-1が関与していると考えられる疾患（例えば、糖尿病、肥満等）等の予防・治療をはじめとするDPP-IVに起因する各種疾患等の予防・治療に有用である。

また、本発明化合物（I）は、他の糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、抗高脂血症剤又は降圧剤等と同時に同一対象に投与することができ、また、時間差において同一対象に投与することができる。ここにおいて糖尿病治療薬としては、インスリン感受性増強剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤あるいはヒグアナイド剤等が挙げられる。糖尿病性合併症治療薬としては、アルドース還元酵素阻害剤が挙げられる。抗高脂血症剤としては、コレステロール合成酵素阻害剤であるスタチン系化合物、スクアレン合成酵素阻害剤あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラート系化合物等が挙げられる。降圧剤としては、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤あるいはアンジオテンシンII拮抗剤等が挙げられる。本発明化合物を多剤と組み合わせて用いる場合、その配合比は、投与対象、投与対象の年齢及び体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、組合せ等により適宜選択することができる。

本発明の化合物（I）及びその酸付加塩を前述の医薬として用いる場合、それ自体あるいは適宜の薬理的に許容される担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤等の形態で、経口的又は非経口的に投与することができる。上記製剤中には化合物（I）又はその薬理的に許容される塩を有効量配合する。

当該化合物（I）又はその薬理的に許容される塩の投与量は、投与ルート、対象疾患、患者の症状、体重あるいは年齢、用いる化合物によっても異なり、投与目的に応じて適宜設定することができる。通常、成人に経口投与する場合、0.01~1000mg/kg体重/日、好ましくは0.05~500mg/kg体重/日を、一日1~数回に分けて投与するのが好ましい。

## 実施例

以下に参考例及び実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、 $^1\text{H}$ -NMRは特に明記しない限り300MHzで測定した。 $^1\text{H}$ -NMRのケミカルシフトは、内部標準としてテトラメチルシラン(TMS)を用い、相対的なデルタ( $\delta$ )値をパーツパーミリオン(ppm)で表した。カップリング定数は自明な多重度をヘルツ(Hz)で示し、s(シングレット)、d(ダブルット)、t(トリプレット)、q(カルテット)、quint(クインテット)、m(マルチプレット)、dd(ダブルット オブ ダブルッツ)、td(トリプレット オブ ダブルッツ)、brs(ブロードシングレット)等と表した。薄層クロマトグラフィーはメルク社製、カラムクロマトグラフィーは富士シリシア化学社製のシリカゲルを用いて行った。

また抽出における有機溶液の乾燥には、特に明記しない限り、無水硫酸ナトリウムまたは無水硫酸マグネシウムを使用した。

## 参考例 1

(S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジンの合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-cis-4-ヒドロキシプロリン23.1gとイミダゾール30.0gをDMF300mLに溶解し、これにtert-ブチルジメチルシリルクロリド33.3gを加えた。室温で16時間攪拌した後、氷冷下で水(300mL)を徐々に加えた。10%クエン酸水溶液で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で3回、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによりN-tert-ブトキシカルボニル-L-cis-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロリン27.4gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物27.4g及び(S)-2-シアノピロリジンの塩酸塩10.4gのDMF250mLに溶解し、トリエチルアミン10.9mL、HOBT14.3g、及びEDCの塩酸塩18.0gを順次加え、室温下15時間攪拌した

。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-tert-butylpiperidine-2-yl]pyrrolidine 25.3 g を微黄色油状物として得た。

(3) 上記化合物 25.3 g をテトラヒドロフラン 300 mL に溶解し、氷冷下、テトラブチルアンモニウムフロリドの 1.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液 60 mL を滴下し、室温下 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣を飽和食塩水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物 20.6 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.25-1.45 (9H, m), 1.50-1.64 (1H, m), 1.95-2.30 (4H, m), 2.98-3.13 (1H, m), 3.30-3.67 (4H, m), 4.13-4.26 (1H, m), 4.30-4.42 (1H, m), 4.77-4.88 (1H, m), 5.16 (1H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ) .

#### 参考例 2

(S)-1-[(2S, 4R)-1-tert-butoxycarbonyl-4-hydroxypiperidine-2-yl]pyrrolidine の合成

N-tert-butoxycarbonyl-L-trans-4-hydroxypiperidine 68.4 g 及び (S)-2-pyrrolidylpyrrolidine の塩酸塩 39.2 g を DMF 350 mL に溶解し、トリエチルアミン 41.4 mL、HOBt 49.9 g、及び EDC の塩酸塩 62.5 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に飽和食塩水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出する結晶を濾取した。濾液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣と先に得られた結晶を合わせ、酢酸エチルで洗浄して表題化合物 60.7 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30–1.45 (9H, m), 1.54–2.38 (5H, m), 3.30–3.93 (5H, m), 4.49–4.89 (3H, m).

### 参考例 3

(S)–1–((2S, 4S)–4–アミノ–1–tert–ブトキシカルボニル–2–ピロリジニルカルボニル)–2–シアノピロリジンの合成

(1) (S)–1–((2S, 4R)–1–tert–ブトキシカルボニル–4–ヒドロキシ–2–ピロリジニルカルボニル)–2–シアノピロリジン (参考例 2 の表題化合物) 60.7 g 及びトリエチルアミン 30.1 mL を DMF 300 mL に溶解し、これに氷冷下でメタンスルホニルクロリド 16 mL を加えた。室温で 3 時間攪拌した後、反応液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣にエタノールを加え (S)–1–((2S, 4R)–1–tert–ブトキシカルボニル–4–メタンスルホニルオキシ–2–ピロリジニルカルボニル)–2–シアノピロリジン 64.1 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 64.1 g 及びアジ化ナトリウム 11.8 g を DMF 250 mL に溶解し、85°C で 5 時間攪拌した。反応液を水に加え、析出する結晶を濾取することにより (S)–1–((2S, 4S)–4–アジド–1–tert–ブトキシカルボニル–2–ピロリジニルカルボニル)–2–シアノピロリジン 50.1 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 50.1 g をエタノール 500 mL に溶解し、5%パラジウム/硫酸バリウム 5.9 g の存在下、1 気圧の水素下にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、ジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取して表題化合物 45.5 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23–1.52 (10H, m), 1.60–2.47 (8H, m), 2.86–3.00 (1H, m), 3.43–3.65 (3H, m), 4.25–4.40 (1H, m), 4.75–5.02 (1H, m).

### 参考例 4

(2S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ビリジル) アミノピロリジン-2-カルボン酸の合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-cis-4-ヒドロキシプロリン 24.5 g 及びトリエチルアミン 15.4 mL をジクロロメタン 500 mL に溶解し、これに氷冷下でメタンスルホニルクロリド 8.1 mL を加えた。室温で 3 時間攪拌した後、反応液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣を DMF 250 mL に溶解し、アジ化ナトリウム 7.15 g を加え、80°C で 3 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4R) - 4-アジド-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチル 18.4 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 18.3 g をメタノール 200 mL に溶解し、5% パラジウム/炭素 5.9 g の存在下、1 気圧の水素下にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、(2S, 4R) - 4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチル 16.6 g を油状物として得た。

(3) 上記化合物 3.32 g、トリエチルアミン 1.4 mL をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、2-クロロ-5-シアノビリジン 1.0 g を加えて 80°C にて 4 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ビリジルアミノ)ピロリジン-2-カルボン酸メチル 1.2 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 0.94 g をメタノール 30 mL に溶解し 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 3.0 mL を加えて室温下 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 5% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより、表題化合物 0.75 g をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33-1.57 (9H, m)、2.14-2.

6.8 (2H, m), 3.27–3.55 (1H, m), 3.82–4.00 (1H, m), 4.33–4.57 (2H, m), 6.23 (1H, brs), 6.50 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J=2.1$  Hz).

#### 参考例 5

(2S, 4S)–4–(2–ベンズオキサゾリル) アミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸の合成

(1) N–tert–ブトキシカルボニル–L–trans–4–ヒドロキシピロリン 20.7 g 及びトリエチルアミン 15.4 mL をジクロロメタン 400 mL に溶解し、これに氷冷下で p–トルエンスルホン酸クロリド 16.8 g を加えた。室温で 15 時間攪拌した後、反応液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4R)–1–tert–ブトキシカルボニル–4–(p–トルエンスルホンニルオキシ)ピロリジン–2–カルボン酸メチル 11.7 g を得た。

(2) 上記化合物 11.7 g を DMF 100 mL に溶解し、アジ化ナトリウム 1.95 g を加え、80°C で 3 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4S)–4–アジド–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸メチル 7.99 g を油状物として得た。

(3) 上記化合物 7.99 g をメタノール 150 mL に溶解し、10%パラジウム/炭素 2 g の存在下、1 気圧の水素下にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、(2S, 4S)–4–アミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸メチル 7.23 g を油状物として得た。

(4) 上記化合物 2.4 g、トリエチルアミン 1.4 mL をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、2–クロロベンズオキサゾール 0.82 mL を加えて 60°C にて 3 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリ

カゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4S) - 4 - (2-ベンズオキサゾリル) アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチル 1.49 g をアモルファスとして得た。

(5) 上記化合物 1.49 g をメタノール 50 mL に溶解し 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 5.0 mL を加えて 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を水で抽出した。抽出液を酢酸エチルで洗浄後、5% クエン酸水溶液を加えることにより表題化合物 1.39 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.28-1.50 (9H, m), 1.93-2.08 (1H, m), 2.53-2.75 (1H, m), 3.18-3.30 (1H, m), 3.77-4.33 (2H, m), 6.97-7.40 (4H, m), 8.06-8.16 (1H, m), 12.63 (1H, brs).

#### 参考例 6

(2S, 4R) - 4 - (2-ベンズオキサゾリル) アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸の合成

(1) (2S, 4R) - 4 - アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチル [参考例 4 (2) の生成物] 3.32 g、トリエチルアミン 1.4 mL をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、2-クロロベンズオキサゾール 0.86 mL を加えて室温にて 48 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4R) - 4 - (2-ベンズオキサゾリル) アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチル 1.48 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 1.31 g をメタノール 30 mL に溶解し 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 4.4 mL を加えて室温下 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 5% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより、表題化合物 1.11 g を白色固体として得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32–1.68 (9H, m), 2.20–2.80 (2H, m), 3.37–3.62 (1H, m), 3.88–4.10 (1H, m), 4.37–4.68 (2H, m), 7.01–7.43 (4H, m)

#### 参考例 7

(2S, 4S)–4–ベンゾイルアミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸の合成

(1) (2S, 4S)–4–アミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸メチル [参考例 5 (3) の生成物] 2.4 g、トリエチルアミン 2.0 mL をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、ベンゾイルクロリド 1.1 mL を加えて 1 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4S)–4–ベンゾイルアミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸メチル 1.63 g を白色固体して得た。

(2) 上記化合物 1.5 g をメタノール 50 mL に溶解し 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 4.7 mL を加えて 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 5% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより、表題化合物 1.1 g をアモルファスとして得た。

#### 参考例 8

(2S, 4R)–4–ベンゾイルアミノ–1–tert–ブトキシカルボニルピロリジン–2–カルボン酸の合成

(1) 参考例 4 (2) の生成物 3.32 g、トリエチルアミン 1.4 mL をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、ベンゾイルクロリド 0.87 mL を加えて 1 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4R)–4–ベンゾイルアミ

ノー１-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸メチル 2.4 gをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 2.4 gをメタノール 80 mLに溶解し 1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 8.2 mLを加えて 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより、表題化合物 1.9 gを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33-1.55 (9H, m), 2.12-2.75 (2H, m), 3.31-3.60 (1H, m), 3.84-4.00 (1H, m), 4.30-4.81 (2H, m), 6.16-6.55 (4H, m), 7.38-7.80 (5H, m).

#### 参考例 9

3-[(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジンの合成

N-tert-ブトキシカルボニル-L-trans-4-ヒドロキシプロリン 69.4 g及びチアゾリジン 29.4 gをDMF 300 mLに溶解し、HOBT 50.5 g、及びEDCの塩酸塩 63.3 gを順次加え、室温下 18 時間攪拌した。反応液を濃縮後、濃縮物に飽和食塩水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去して、表題化合物 56.3 gを無色透明油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41-1.45 (9H, m), 1.95-2.34 (2H, m), 2.62-3.25 (2H, m), 3.40-3.98 (4H, m), 4.40-4.90 (4H, m).

#### 参考例 10

3-((2S, 4S)-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 3-((2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン (参考例 9 の表題

化合物) 56.3 g 及びトリエチルアミン 28.5 mL をジクロロメタン 1.0 L に溶解し、これに氷冷下でメタンスルホニルクロリド 15.1 mL を加えた。氷冷下 1 時間攪拌した後、反応液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去して、3-((2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 70.5 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 70.5 g 及びアジ化ナトリウム 13.3 g を DMF 500 mL に溶解し、80°C で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して 3-((2S, 4S)-4-アジド-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 39.5 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 26.7 g をエタノール 270 mL に溶解し、10%パラジウム炭素触媒 13.4 g の存在下、1 気圧の水素下にて 18 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮して表題化合物 24.5 g を黒色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40-1.45 (9H, m), 1.70-1.83 (1H, m), 2.07 (2H, brs), 2.32-2.56 (1H, m), 2.90-3.19 (2H, m), 3.25-3.58 (2H, m), 3.60-4.14 (3H, m), 4.31-4.80 (3H, m).

#### 参考例 11

3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-cis-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロリン [参考例 1 (1) の生成物] 5.55 g 及びチアゾリジン 1.4 mL の DMF 55 mL に溶解し、トリエチルアミン 2.24 mL、HOBt 2.96 g 及び EDC の塩酸塩 3.70 g を順次加え、室温下 13 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。

残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン3.41gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物3.36gをテトラヒドロフラン50mLに溶解し、氷冷下、テトラブチルアンモニウムフロリドの1.0mol/Lテトラヒドロフラン溶液9mLを滴下し、室温下18時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣を飽和食塩水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物2.44gを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.25-1.45 (9H, m), 1.52-1.70 (1H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.95-3.20 (3H, m), 3.50-3.80 (3H, m), 4.10-4.25 (1H, m), 4.37-4.78 (3H, m), 5.18 (1H, brs).

#### 参考例12

3-((S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-オキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジンの合成

参考例9の表題化合物55.4g及びトリエチルアミン46mLをジクロロメタン350mLに溶解し、これに氷冷下でピリジン三酸化硫黄錯体52.4gのジメチルスルホキシド150mL溶液を加えて2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物30.3gを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.45-2.57 (1H, m), 2.70-2.93 (1H, m), 2.97-3.22 (2H, m), 3.66-3.78 (0.6H, m), 3.80-4.10 (3H, m), 4.28-4.38 (0.4H, m), 4.45-5.08 (3H, m).

#### 参考例13

(2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリル)ピロリジン-2-カルボン酸の合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-trans-4-ヒドロキシプロリン ベンジルエステル 20.3 g 及びトリエチルアミン 17.6 mL をジクロロメタン 120 mL に溶解し、これに氷冷下でピロリジン三酸化硫黄錯体 25.1 g のジメチルスルホキシド 60 mL 溶液を加えて 5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジル 9.76 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 2.50 g、インドリン 1.05 mL 及び酢酸 0.45 mL を 1, 2-ジクロロエタン 40 mL に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 3.32 g を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリル)ピロリジン-2-カルボン酸ベンジル 2.59 g を油状物として得た。

(3) 上記化合物 2.53 g をアセトン 50 mL に溶解し、二酸化マンガン 7.51 g を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリル)ピロリジン-2-カルボン酸ベンジル 2.43 g を油状物として得た。

(4) 上記化合物 2.42 g をメタノール 50 mL に溶解し、10%パラジウム/炭素 0.25 g の存在下、1気圧の水素下にて 20 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して表題化合物 1.91 g を淡緑色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.37-3.00 (2H, m), 3.60-3.85 (1H, m), 4.05-4.25 (1H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 4.95-5.10 (1H, m), 6.54

(1H, s), 7.13 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.18–7.28 (2H, m), 7.38 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=7.7$  Hz).

#### 参考例 14

1-((S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジンの合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-trans-4-ヒドロキシプロリン 46.25 g 及びピロリジン 18 mL を DMF 200 mL に溶解し、HOBt 45.5 g 及び EDC の塩酸塩 46.0 g を順次加え、室温下 13 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去して、1-((2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン 59.3 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 59.3 g 及びトリエチルアミン 41 mL をジクロロメタン 350 mL に溶解し、これに氷冷下でピリジン三酸化硫黄錯体 46.5 g のジメチルスルホキシド 100 mL 溶液を加えて 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物 11.9 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 1.80–2.08 (4H, m), 2.42–2.53 (1H, m), 2.68–2.88 (1H, m), 3.35–3.58 (3H, m), 3.62–4.13 (3H, m), 4.85 (0.4H, d,  $J=9.0$  Hz), 4.99 (0.6H, d,  $J=8.7$  Hz).

#### 参考例 15

3-((2S, 4R)-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例 11 の表題化合物 13.6 g をジクロロメタン 250 mL に溶解し

、トリエチルアミン7 mLを加えた。反応液に氷冷下メタンスルホニルクロリド3.64 mLを加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を分け取り、溶媒を減圧下で留去した。残渣をDMF 200 mLに溶解し、アジ化ナトリウム3.25 gを加え、85℃で3時間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-((2S, 4R)-4-アジド-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン9.9 gを得た。

(2) 上記化合物9.9 gをエタノール150 mLに溶解し、10%パラジウム／炭素10 gの存在下、1気圧の水素下室温にて18時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより表題化合物10.1 gを黒色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.30 (4.5H, s), 1.38 (4.5H, s), 1.42-1.52 (1H, m), 2.05 (2H, brs), 2.33-2.45 (1H, m), 2.92-3.88 (7H, m), 4.37-4.72 (3H, m).

#### 実施例 1

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン (参考例1の表題化合物) 544 mgをジクロロメタン18 mLに溶解し、トリフルオロ酢酸1.8 mLを加え、室温下18時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣にエタノール及びジエチルエーテルを加え、析出した粉末を濾取して表題化合物350 mgを粉末状白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68-2.85 (6H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.44-3.70 (2H, m), 4.30-4.60 (2H, m), 4.78-5.09 (1H, m), 5.35-5.50 (1H,

m), 9.18 (2H, brs).

#### 実施例 2

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・塩酸塩の合成

参考例 2 の表題化合物 309 mg を 4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 2 mL に溶解し、室温下 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製することにより表題化合物 36 mg を粉末状白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.85-2.44 (6H, m), 3.05-3.72 (4H, m), 4.41-4.60 (2H, m), 4.78-5.16 (1H, m), 5.55-5.70 (1H, m).

#### 実施例 3

(S)-1-((2S, 4S)-4-アミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン・2 塩酸塩の合成

(S)-1-((2S, 4S)-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン (参考例 3 の表題化合物) 308 mg を 4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 1.25 mL に溶解し、室温下 27 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、テトラヒドロフランを加えて析出した固体を濾取して表題化合物 214 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.85-2.35 (5H, m), 2.80-2.93 (1H, m), 3.27-3.68 (4H, m), 3.83-3.98 (1H, m), 4.52-4.64 (1H, m), 4.84 (1H, d, J=4.5, 7.8 Hz), 8.81 (3H, brs).

#### 実施例 4

(S)-1-((2S, 4S)-4-アニリノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 2 の表題化合物 6.18 g 及びトリエチルアミン 8.4 mL をジメチルスルホキシド 15 mL に溶解し、これにピリジン三酸化硫黄錯体 9.54 g を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した



。抽出液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - ((2S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソ-2-ピロリジニルカルボニル) - 2-シアノピロリジン 6.0 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 1.5 g、アニリン 0.43 mL をメタノール 25 mL に溶解し、モレキュラーシーブス 3A 1.5 g の存在下、室温にて 6 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.315 g 及び酢酸 0.4 mL を加えて、1 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - ((2S, 4S) - 4-アニリノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル) - 2-シアノピロリジン 0.74 g をアモルファスとして得た。

(3) 上記化合物 0.82 g をジクロロメタン 21 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 2.1 mL を加え、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 0.246 g をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.52-2.33 (5H, m), 2.87-3.22 (2H, m), 3.75-5.13 (8H, m), 6.50-6.67 (3H, m), 7.03-7.20 (2H, m), 8.91 (1H, brs), 9.88 (1H, brs).

#### 実施例 5

(S) - 2-シアノ-1-[(2S, 4S) - 4-(4-ニトロフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、4-フルオロニトロベンゼン 0.53 mL を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、80℃にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロ

マトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [ (2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - ニトロフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 2 - シアノピロリジン 1.14 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 1.13 g を酢酸エチル 3.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 3.4 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.67 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.74 - 2.37 (6H, m), 2.90 - 3.10 (1H, m), 3.27 - 3.97 (3H, m), 4.37 - 4.70 (2H, m), 4.80 - 5.20 (1H, m), 6.90 - 7.34 (2H, m), 7.88 - 8.03 (2H, m), 9.09 (1H, brs), 10.98 (1H, brs) .

#### 実施例 6

(S) - 2 - シアノ - 1 - [ (2S, 4S) - 4 - (4 - シアノフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 924 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、4 - フルオロベンゾニトリル 606 mg を N - メチル - 2 - ピロリドン 10 mL に溶解し、100°C にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 2 - シアノ - 1 - [ (2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - シアノフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] ピロリジン 340 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 420 mg を酢酸エチル 1.2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 1.2 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取して表題化合物 289 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.62 - 1.80 (1H, m), 1.97 - 2.33 (4H, m), 2.90 - 3.24 (2H, m), 3.64 - 3.96 (3H, m), 4.20 - 4.63 (2H, m), 4.80 - 5.13 (1H,

m), 6.70 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 9.00 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

#### 実施例 7

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(2-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 924 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、2-フルオロベンゾニトリル 0.54 mL を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、100℃にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 177 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 115 mg を酢酸エチル 0.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.35 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 46 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.70-2.36 (6H, m), 2.93-3.74 (3H, m), 4.28-4.66 (2H, m), 4.81-5.15 (1H, m), 6.33 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.77 (1H, dd, J=8.4, 8.1 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.39-7.60 (2H, m).

#### 実施例 8

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、3,4-ジフルオロニトロベンゼン 0.55 mL を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、80℃にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲル

ルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [ (2 S, 4 S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 2 - シアノピロリジン 0.95 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.95 g を酢酸エチル 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 2.65 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.63 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.74 - 2.37 (6H, m), 2.90 - 3.10 (1H, m), 3.27 - 3.97 (3H, m), 4.37 - 4.70 (2H, m), 4.80 - 5.20 (1H, m), 6.90 - 7.34 (2H, m), 7.88 - 8.03 (2H, m), 9.09 (1H, brs), 10.98 (1H, brs).

#### 実施例 9

(S) - 2 - シアノ - 1 - [ (2 S, 4 S) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 924 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、3, 4 - ジフルオロベンゾニトリル 700 mg を N - メチル - 2 - ピロリドン 10 mL に溶解し、80 °C にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [ (2 S, 4 S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 2 - シアノピロリジン 920 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 920 mg を酢酸エチル 2.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 2.2 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取して表題化合物 756 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.67 - 2.35 (6H, m), 2.88 - 3.06 (1H, m), 3.22 - 3.73 (3H, m), 4.27 - 4.64

(2H, m), 4.86–5.13 (1H, m), 6.73 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 7.82–7.92 (1H, m), 7.51 (1H, dd,  $J=8.4, 1.5$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=12.0, 1.5$  Hz), 8.98 (1H, brs), 10.75 (1H, brs).

#### 実施例 10

(S)–1–[(2S, 4S)–4–(4–プロモ–2–シアノフェニル)アミノ–2–ピロリジニルカルボニル]–2–シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物924mg、ジイソプロピルエチルアミン1.7mL、3–プロモ–6–フルオロベンゾニトリル1000mgをN–メチル–2–ピロリドン10mLに溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)–1–[(2S, 4S)–1–tert–ブトキシカルボニル–4–(4–プロモ–2–シアノフェニル)アミノ–2–ピロリジニルカルボニル]–2–シアノピロリジン904mgをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物900mgを酢酸エチル2mLに溶解し、4mol/L塩酸–酢酸エチル1.8mLを加え、室温下15時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物501mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.70–2.34 (4H, m), 2.93–3.07 (1H, m), 3.42–3.65 (3H, m), 4.33–4.61 (2H, m), 4.82–5.10 (1H, m), 6.56 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.94 (1H, dd,  $J=8.1, 1.8$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.96 (1H, brs), 10.02 (1H, brs).

#### 実施例 11

(S)–2–シアノ–1–[(2S, 4S)–4–(3, 4–ジシアノフェニル)アミノ–2–ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物0.924g、ジイソプロピルエチルアミン1.7

mL、3-フルオロフタロニトリル0.73 gをN-メチル-2-ピロリドン10 mLに溶解し、80°Cにて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3, 4-ジシアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン1.05 gをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物1.04 gを酢酸エチル5 mLに溶解し、4 mol/L塩酸-酢酸エチル3.0 mLを加え、室温下15時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物0.794 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.62-1.79 (1H, m), 1.95-2.35 (3H, m), 2.90-3.28 (2H, m), 3.53-3.71 (2H, m), 4.23-4.64 (2H, m), 4.80-5.13 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 7.24 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.78 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.06 (1H, brs), 10.62 (1H, brs).

#### 実施例12

(S)-1-[(2S, 4S)-4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物0.924 g、ジイソプロピルエチルアミン1.7 mL、2-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル0.78 gをN-メチル-2-ピロリドン10 mLに溶解し、80°Cにて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン0.94 gをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.93 g を酢酸エチル 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.6 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.73 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.58–1.80 (1H, m), 1.96–2.37 (3H, m), 2.92–3.22 (2H, m), 3.53–3.67 (2H, m), 4.22–4.60 (2H, m), 4.80–5.10 (1H, m), 6.67 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 9.02 (1H, brs), 9.97 (1H, brs)。

### 実施例 13

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-シアノ-2, 6-ジフルオロフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL、3, 4, 5-トリフルオロベンゾニトリル 0.79 g を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、80°C にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノ-2, 6-ジフルオロフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 1.08 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 1.08 g を酢酸エチル 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.4 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.706 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.72–2.33 (6H, m), 2.77–2.92 (1H, m), 3.20–3.70 (3H, m), 4.42–5.09 (3H, m), 6.38 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.51–7.70 (

2H, m), 8.97 (1H, brs), 10.73 (1H, brs).

#### 実施例 14

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(3-トリフルオロメチル-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物1.86g、ジイソプロピルエチルアミン3.14 mL及び2-クロロ-3-トリフルオロメチルピリジン1.09gをN-メチル-2-ピロリドン36 mLに溶解し、120℃にて8時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-トリフルオロメチル-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン0.099gを得た。

(2) 上記化合物99mgをジクロロメタン2.2 mLに溶解し、トリフルオロ酢酸0.2 mLを加え、室温下18時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、HPLCで精製して表題化合物3.2mgをアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.80-2.40 (5H, m), 2.80-2.98 (1H, m), 3.30-3.65 (4H, m), 4.40-4.78 (1H, m), 4.80-4.89 (1H, m), 4.90-5.10 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.73-6.89 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.33 (1H, d, J=3.9 Hz), 8.84 (1H, brs), 9.56 (1H, brs).

#### 実施例 15

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(3-ニトロ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物928mg、ジイソプロピルエチルアミン1.57 mL及び2-クロロ-3-ニトロピリジン476mgをN-メチル-2-ピロリ



ドン18mLに溶解し、80℃にて3時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-ニトロ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン851mgを黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物851mgをジクロロメタン20mLに溶解し、トリフルオロ酢酸2.0mLを加え、室温下18時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出物を濾取し、黄色粉末677mgを得た。本粉末257mgをHPLCで精製して表題化合物152mgを黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.89-2.37 (5H, m), 2.86-3.04 (1H, m), 3.38-3.65 (4H, m), 4.49-4.70 (1H, m), 4.79-4.90 (1H, m), 5.00-5.22 (1H, m), 6.88 (1H, dd, J=8.4, 4.8 Hz), 8.38-8.60 (3H, m), 9.03 (1H, brs), 9.73 (1H, brs).

#### 実施例16

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(3-シアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物1.86g、ジイソプロピルエチルアミン3.14mL、2-クロロ-3-シアノピリジン0.831gをN-メチル-2-ピロリドン36mLに溶解し、100℃にて9時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-シアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン0.487gを得た。

(2) 上記化合物0.464gを酢酸エチル1.13mLに溶解し、4mol/

L塩酸-酢酸エチル1.41 mLを加え、室温下3時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物0.370 gを淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.72–2.31 (5H, m), 2.81–2.98 (1H, m), 3.20–3.36 (1H, m), 3.40–3.69 (3H, m), 4.45–4.67 (1H, m), 4.75–5.11 (1H, m), 6.78 (1H, dd,  $J=7.5, 4.8\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, dd,  $J=7.5, 1.8\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, dd,  $J=5.1, 1.8\text{ Hz}$ ), 8.88 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

#### 実施例 17

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-シアノ-2-ビリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物928 mg、ジイソプロピルエチルアミン1.57 mL及び2-クロロ-4-シアノビリジン416 mgをN-メチル-2-ピロリドン18 mLに溶解し、120°Cにて18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノ-2-ビリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン134 mgを得た。

(2) 上記化合物134 mgをジクロロメタン3.3 mLに溶解し、トリフルオロ酢酸0.3 mLを加え、室温下18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出物を濾取し、淡褐色粉末64 mgを得た。本粉末64 mgをHPLCで精製して表題化合物8 mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.64–1.86 (1H, m), 1.86–2.37 (4H, m), 2.80–3.00 (1H, m), 3.06–3.28 (1H, m), 3.42–3.69 (3H, m), 4.42–4.70 (2H,

m), 4.75-5.10 (1H, m), 6.89 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.44 (1H, d, J=6.2 Hz), 8.23 (1H, d, J=4.7 Hz), 8.96 (1H, brs), 9.81 (1H, brs).

#### 実施例18

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(5-シアノ-2-ビリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物462mg、トリエチルアミン0.42mL及び2-クロロ-5-シアノビリジン210mgをDMF10mLに溶解し、90℃にて24時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ビリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン310mgをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物310mgをテトラヒドロフラン3mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2mLを加え、室温下15時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLCで精製し、凍結乾燥することにより表題化合物150mgをアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.77-2.33 (2.81-3.23 (2H, m), 4.00-5.15 (6H, m), 6.61 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.46 (1H, s), 8.98 (1H, brs), 9.91 (1H, brs).

#### 実施例19

(S)-1-[(2S, 4R)-4-(5-シアノ-2-ビリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) (2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ビリジル)アミノピロリジン-2-カルボン酸(参考例4の表題化合物)

0.73 g 及び (S)-2-シアノピロリジンの塩酸塩 0.29 g を DMF 10 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.62 mL、HOBT 0.34 g、及び EDC の塩酸塩 0.42 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 0.58 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.57 g を 4 mol/L 塩酸-1,4-ジオキサン 4 mL に溶解し、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 0.181 g をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.93-2.68 (6H, m), 3.13-3.70 (4H, m), 4.58-5.10 (3H, m), 6.61 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.79 (1H, dd,  $J=8.7, 1.8$  Hz), 7.98 (1H, brs), 8.48 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 8.87 (1H, brs), 9.78 (1H, brs).

#### 実施例 20

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.7 mL 及び 2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン 0.54 g を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、120°C にて 8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 0.40 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.40 g をジクロロメタン 9 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.9 mL を加え、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 0.163 g をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68–2.32 (5H, m), 2.85–3.26 (2H, m), 4.38–5.12 (8H, m), 6.65 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.66 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.72 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 8.35 (1H, s), 8.96 (1H, brs), 9.80 (1H, brs).

#### 実施例 21

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(5-ニトロ-2-ビリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.462 g、トリエチルアミン 0.42 mL 及び 2-クロロ-5-ニトロビリジン 0.24 g を DMF 6 mL に溶解し、100℃ にて 8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-ニトロ-2-ビリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 0.50 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.50 g をテトラヒドロフラン 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-1,4-ジオキサン 3 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.445 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.69–2.37 (5H, m), 2.80–3.26 (2H, m), 3.47–3.76 (3H, m), 4.50–5.15 (3H, m), 6.67 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.18 (1H, dd, J=9.3, 3.0 Hz), 8.58 (1H, s), 8.90–9.12 (2H, m), 10.65 (1H, brs).

#### 実施例 22

(S) - 2 - シアノ - 1 - [ (2S, 4S) - 4 - (3, 5 - ジニトロ - 2 - ビリジル) アミノ - 2 - ビロリジニルカルボニル] ビロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物0.928g、ジイソプロピルエチルアミン1.57mL、2 - クロロ - 3, 5 - ジニトロビリジン0.611gをN - メチル - 2 - ビロリドン18mLに溶解し、室温にて2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [ (2S, 4S) - 4 - (3, 5 - ジニトロ - 2 - ビリジル) アミノ - 2 - ビロリジニルカルボニル] - 2 - シアノ - 1 - ビロリジン1.21gを黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物1.18gをジクロロメタン25mLに溶解し、トリフルオロ酢酸2.5mLを加え、室温下18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出した黄色粉末を濾取することにより表題化合物1.12gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.68 - 2.33 (5H, m), 2.84 - 3.08 (1H, m), 3.32 - 3.68 (4H, m), 4.49 - 4.70 (1H, m), 4.76 - 4.90 (1H, m), 5.11 - 5.37 (1H, m), 9.01 (1H, s), 9.04 (1H, brs), 9.25 (1H, brs), 9.28 (1H, s), 9.84 (1H, brs).

### 実施例23

(S) - 1 - [ (2S, 4S) - 4 - (6 - クロロ - 3 - ビリダジニル) アミノ - 2 - ビロリジニルカルボニル] - 2 - シアノ - 1 - ビロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物928mg、ジイソプロピルエチルアミン1.57mL及び2, 6 - ジクロロビリダジン447mgをN - メチル - 2 - ビロリドン18mLに溶解し、120℃にて5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1

— [(2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(6-クロロ-3-ピリダジニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] - 2-シアノピロリジン 58 mg を得た。

(2) 上記化合物 57 mg を酢酸エチル 1.0 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.2 mL を加え、室温下 4 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 31 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.69–2.35 (5H, m), 2.88–3.01 (1H, m), 3.09–3.29 (1H, m), 3.50–3.70 (3H, m), 4.50–4.72 (2H, m), 4.76–5.15 (1H, m), 7.00 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, brs), 9.00 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

#### 実施例 24

(S) - 2-シアノ-1-[(2S, 4S) - 4-(2-ピリミジニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 1.85 g、ジイソプロピルエチルアミン 3.14 mL 及び 2-クロロピリミジン 0.687 g を N-メチル-2-ピロリドン 30 mL に溶解し、100°C にて 24 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1-[(2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ピリミジニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] - 2-シアノピロリジン 0.950 g を淡褐色粉末として得た。

(2) 上記化合物 0.833 g を酢酸エチル 2.16 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.69 mL を加え、室温下 18 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.626 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.70–2.35 (5H, m), 2.80–2.95 (1H, m), 3.10–3.30 (1H, m), 3.42–3.90

(3H, m), 4.49–4.73 (2H, m), 4.80–5.14 (1H, m), 6.74 (1H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, brs), 8.38 (2H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, brs), 10.37 (1H, brs).

#### 実施例 25

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-トリフルオロメチル-2-ピリミジニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物1.85g、ジイソプロピルエチルアミン3.14 mL及び2-クロロ-4-トリフルオロメチルピリミジン1.10gをN-メチル-2-ピロリドン30 mLに溶解し、室温にて18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-トリフルオロメチル-2-ピリミジニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン2.44gを得た。

(2) 上記化合物2.27gを酢酸エチル4.99 mLに溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル6.24 mLを加え、室温下4時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物1.94gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.72–2.35 (5H, m), 2.78–2.99 (1H, m), 3.10–3.30 (1H, m), 3.36–3.88 (3H, m), 4.47–4.72 (2H, m), 4.79–5.13 (1H, m), 7.11 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, brs), 8.69 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 8.94 (1H, brs), 10.73 (1H, brs).

#### 実施例 26

(S)-1-[(2S, 4S)-4-(2-ベンズオキサゾリル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン・塩酸塩の合成



(1) (2S, 4S) - 4 - (2-ベンズオキサゾリル) アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸 (参考例5の表題化合物) 1.04 g 及び (S) - 2-シアノピロリジンの塩酸塩 0.40 g を DMF 5 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.84 mL、HOBt 0.51 g 及び EDC の塩酸塩 0.63 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [(2S, 4S) - 4 - (2-ベンズオキサゾリル) アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル] - 2-シアノピロリジン 0.86 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.86 g を 4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 6 mL に溶解し、室温下 15 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 0.828 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.70-2.36 (5H, m), 2.87-3.50 (2H, m), 4.20-5.15 (3H, m), 7.00-7.49 (4H, m), 8.24-8.38 (1H, m), 8.97 (1H, brs), 10.26 (1H, brs).

#### 実施例 27

(S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - (2-ベンズオキサゾリル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] - 2-シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) (2S, 4R) - 4 - (2-ベンズオキサゾリル) アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸 (参考例6の表題化合物) 1.0 g 及び (S) - 2-シアノピロリジンの塩酸塩 0.38 g を DMF 10 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.81 mL、HOBt 0.49 g 及び EDC の塩酸塩 0.61 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - (2-ベンズオキサゾリル) アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリ

ジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン 0.91 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.91 g を 4 mol/L 塩酸 - 1, 4 - ジオキサン 6 mL に溶解し、室温下 15 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 0.841 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.93 - 2.73 (6H, m), 3.30 - 3.94 (4H, m), 4.36 - 5.18 (3H, m), 6.96 - 7.50 (4H, m), 8.42 - 9.05 (2H, m), 10.17 (1H, brs)

## 実施例 28

(S) - 1 - [(2S, 4S) - 4 - (4 - クロロフェニルメチル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 1.54 g 及び 4 - クロロベンズアルデヒド 0.703 g をメタノール 15 mL に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.315 g 及び酢酸 0.4 mL を加えて、1 時間攪拌した。反応液を濾過し濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - [(2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - クロロフェニルメチル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 2 - シアノピロリジン 1.67 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.643 g を酢酸エチル 1.9 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 1.9 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.62 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.00 - 2.37 (5H, m), 2.90 - 3.05 (1H, m), 3.52 - 3.73 (4H, m), 3.86 - 4.04 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.48 - 4.54 (1H, m), 4.80 - 5.17 (1H, m), 7.53 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.6

6 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 9.07 (1H, brs), 10.20 (2H, brs), 10.72 (1H, brs).

### 実施例 29

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-ニトロフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物1.54g及び4-ニトロベンズアルデヒド6.801gをメタノール15mLに溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム0.315g及び酢酸0.4mLを加えて、1時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン1.15gをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物1.15gを酢酸エチル3mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル3.3mLを加え、室温下15時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物0.975gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.96-2.37 (5H, m), 2.93-3.07 (1H, m), 3.66-3.75 (3H, m), 3.93-4.10 (1H, m), 4.40 (2H, s), 4.50-4.67 (1H, m), 4.80-5.17 (1H, m), 7.92 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.31 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 9.10 (1H, brs), 10.10-11.30 (2H, m).

### 実施例 30

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-フェノキシフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物0.924g及び4-フェノキシベンズアルデヒド0.594gをメタノール15mLに溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液

にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.189 g 及び酢酸 0.2 mL を加えて、1 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フェノキシフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 0.99 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.99 g を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.5 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.95 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.95-2.38 (5H, m), 2.90-3.16 (1H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 3.89-4.03 (1H, m), 4.21 (2H, s), 4.50-4.67 (1H, m), 4.80-5.17 (1H, m), 6.94-7.22 (5H, m), 7.34-7.48 (2H, m), 7.64 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 9.10 (1H, brs), 10.17 (2H, brs), 10.90 (1H, brs).

### 実施例 31

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-シアノフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 924 mg 及び 4-シアノベンズアルデヒド 589 mg をメタノール 15 mL に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 283 mg 及び酢酸 0.4 mL を加えて、1 時間攪拌した。反応液を濾過し濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 940 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 940 mg を酢酸エチル 3.0 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.8 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 655 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.94–2.37 (6H, m), 2.89–3.09 (1H, m), 3.27–3.80 (3H, m), 3.90–4.10 (1H, m), 4.23–4.44 (2H, s), 4.53–4.69 (1H, m), 4.80–5.20 (1H, m), 7.87 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.94 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 9.18 (1H, brs), 10.60 (2H, brs).

### 実施例 32

(S)-1-[(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン [実施例 31 (1) の生成物] 1.04 g 及び 37% ホルムアルデヒド液 0.7 mL をアセトニトリル 15 mL に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.240 g 及び酢酸 0.4 mL を加えて、1 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 0.71 g をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.70 g を酢酸エチル 2.0 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.0 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.548 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.00–2.42 (5H, m), 2.59 (

3H, s), 2.88-3.18 (1H, m), 3.50-5.20 (9H, m), 7.89 (2H, d, J=8.1Hz), 7.97 (2H, d, J=8.1Hz), 9.26 (1H, brs), 10.96 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).

### 実施例33

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-[N, N-ビス(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物0.924g、4-シアノベンジルブロミド1.27g及びジイソプロピルエチルアミン1.6mLをN-メチル-2-ピロリドン10mLに溶解し、室温にて15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N, N-ビス(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン1.11gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物0.95gを酢酸エチル2.2mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2.2mLを加え、室温下15時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物0.85gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.72-2.37 (5H, m), 2.62-2.79 (1H, m), 3.06-3.43 (2H, m), 3.53-4.50 (8H, m), 4.80-5.14 (1H, m), 7.55 (4H, d, J=8.1Hz), 7.79 (4H, d, J=8.1Hz), 8.90 (1H, brs), 10.10 (1H, brs).

### 実施例34

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(3-ピリジルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・3トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物928mg及びニコチンアルデヒド321mgをメ

タノール 16 mL に溶解し、室温にて 30 分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 189 mg 及び酢酸数滴を加えて、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-ピリジルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 591 mg を得た。

(2) 上記化合物 557 mg をジクロロメタン 14 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1.4 mL を加え、室温下 18 時間放置した。反応溶媒を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物 704 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.70-2.40 (5H, m), 2.91-3.14 (1H, m), 3.29-3.73 (5H, m), 4.31 (2H, s), 4.52-4.70 (1H, m), 4.78-5.15 (1H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=7.8, 5.0$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.68 (1H, dd,  $J=4.9, 1.4$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J=1.7$  Hz).

### 実施例 35

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-フェネチルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 462 mg 及びフェニルアセトアルデヒド 0.18 mL をメタノール 15 mL に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 94 mg 及び酢酸 0.1 mL を加えて、15 時間攪拌した。反応液を濾過し濾液を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フェネチルアミノ-2-

ピロリジニルカルボニル) - 2 - シアノピロリジン 300 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 300 mg をジクロロメタン 7.3 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.73 mL を加え、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 150 mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.85-2.38 (5H, m), 2.83-3.08 (3H, m), 3.15-3.74 (4H, m), 3.75-5.18 (5H, m), 7.17-7.40 (5H, m).

### 実施例 36

(S) - 2 - シアノ - 1 - ((2S, 4S) - 4 - シクロヘキシルアミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル) ピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 924 mg 及びシクロヘキサノン 0.34 mL をメタノール 15 mL に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 200 mg 及び酢酸 0.4 mL を加えて、15 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S) - 1 - (2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - シクロヘキシルアミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル) - 2 - シアノピロリジン 440 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 430 mg を酢酸エチル 1.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 1.4 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 338 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.01-1.47 (5H, m), 1.54-2.38 (10H, m), 2.88-3.07 (2H, m), 3.38-3.70 (4H, m), 3.95-4.13 (1H, m), 4.40-4.61 (1H, m), 4.80-5.14 (1H, m), 9.68 (1H, brs), 9.89 (1H, brs).



## 実施例 37

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4S)-4-ジエチルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物924mg及びアセトアルデヒド90%水溶液1.7mLをメタノール15mLに溶解し、室温にて3時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム440mg及び酢酸0.4mLを加えて、1時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ジエチルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン720mgをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物720mgを酢酸エチル2mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2.5mLを加え、室温下15時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物713mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.20-1.30 (6H, m), 1.94-2.36 (1H, m), 2.87-3.38 (6H, m), 3.52-4.18 (8H, m), 4.45-4.64 (1H, m), 4.82-4.90 (1H, m), 9.38 (1H, brs), 11.30 (1H, brs), 11.82 (1H, brs).

## 実施例 38

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(1-ヒペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物924mg及び50%グルタルアルデヒド水溶液0.8mLをメタノール15mLに溶解し、室温にて3時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム630mg及び酢酸0.4mLを加えて、1時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)

—1—tert—ブトキシカルボニル—4—(1—ピペリジノ)—2—ピロリジニルカルボニル]—2—シアノピロリジン 480 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 470 mg を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸—酢酸エチル 1.6 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 485 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.30–1.50 (1H, m), 1.61–1.90 (5H, m), 1.99–2.32 (3H, m), 2.83–3.09 (2H, m), 3.31–3.80 (8H, m), 3.90–4.07 (1H, m), 4.40–4.62 (1H, m), 4.80–5.20 (1H, m), 9.27 (1H, brs), 11.10 (1H, brs), 11.64 (1H, brs).

### 実施例 39

(S)—2—シアノ—1—{(2S, 4S)—4—[N, N—ビス(エトキシカルボニルメチル)アミノ]—2—ピロリジニルカルボニル}ピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 0.924 g、プロモ酢酸エチル 0.73 mL 及びジイソプロピルエチルアミン 1.6 mL を N—メチル—2—ピロリドン 10 mL に溶解し、室温にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)—1—{(2S, 4S)—1—tert—ブトキシカルボニル—4—[N, N—ビス(エトキシカルボニルメチル)アミノ]—2—ピロリジニルカルボニル}—2—シアノピロリジン 0.95 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.80 g を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸—酢酸エチル 2 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.65 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.19 (6H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.

5.7-6.4 (1H, m), 1.9-2.3 (4H, m), 2.9-3.4 (2H, m), 3.7-4.5 (12H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 8.8 (1H, brs), 10.1 (1H, brs).

#### 実施例 40

(S)-1-((2S, 4S)-4-ベンゾイルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) (2S, 4S)-4-ベンゾイルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸 (参考例 7 の表題化合物) 1.1 g 及び (S)-2-シアノピロリジンの塩酸塩 0.44 g を DMF 10 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.98 mL、HOBT 0.54 g 及び EDC の塩酸塩 0.67 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトで精製することにより (S)-1-((2S, 4R)-4-ベンゾイルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニル)-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン 1.0 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.91 g をテトラヒドロフラン 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 6 mL を加え、室温下 15 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 541 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.6-2.3 (5H, m), 2.7-2.9 (1H, m), 3.2-3.8 (4H, m), 4.5-5.1 (3H, m), 7.4-7.9 (2H, m), 8.5-9.0 (2H, m), 10.0 (1H, brs).

#### 実施例 41

(S)-1-((2S, 4R)-4-ベンゾイルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) (2S, 4R)-4-ベンゾイルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸 (参考例 8 の表題化合物) 1.6 g 及び (S)-2-シアノピロリジンの塩酸塩 0.63 g を DMF 10 mL に溶解し、トリエ

チルアミン 1.32 mL、HOBt 0.79 g 及び EDC の塩酸塩 0.99 g を順次加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-((2S, 4R)-4-ベンゾイルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン 1.2 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.97 g を 4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 6 mL に溶解し、室温下 15 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 0.814 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.96-2.65 (6H, m), 3.23-3.71 (4H, m), 4.42-5.15 (3H, m), 7.51-7.97 (5H, m), 8.67-9.03 (2H, m), 9.92 (1H, brs).

#### 実施例 42

(S)-1-[(2S, 4S)-4-(4-クロロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 462 mg 及び トリエチルアミン 0.42 mL をジクロロメタン 30 mL に溶解し、氷冷下 4-クロロベンゾイルクロリド 0.19 mL を加え、室温下 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-クロロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 617 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 610 mg をテトラヒドロフラン 4 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 3.4 mL を加え、室温下 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物を HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 340 mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.87-2.34 (5H, m), 2.78-2.93 (1H, m), 3.20-3.75 (4H, m), 4.54-4.72

(2H, m), 4.85 (1H, dd,  $J=7.8, 4.7$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 8.88 (1H, brs), 9.74 (1H, brs).

#### 実施例 43

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物462mg, 4-トリフルオロメチル安息香酸285mg及びトリエチルアミン0.42mLをDMF30mLに溶解し、氷冷下HOBt241mg及びEDCの塩酸塩302mgを順次加え、室温下22時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン640mgを無色油状物として得た。

(2) 上記化合物640mgをテトラヒドロフラン15mLに溶解し、4mol/L塩酸-1,4-ジオキサン3.3mLを加え、室温下24時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物をHPLCで精製し、凍結乾燥することにより表題化合物163mgをアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.92-2.37 (5H, m), 2.82-2.96 (1H, m), 3.24-3.65 (4H, m), 4.67-4.76 (2H, m), 4.89 (1H, dd,  $J=7.8, 4.7$ ), 7.90 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.06 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.90 (1H, d,  $J=6.7$  Hz), 9.0-10.0 (2H, m).

#### 実施例 44

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-シアノベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物462mg, 4-シアノ安息香酸221mg及びトリエチルアミン0.42mLをDMF30mLに溶解し、氷冷下HOBt241mg及びEDCの塩酸塩302mgを順次加え、室温下21時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン548mgをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物548mgをテトラヒドロフラン15mLに溶解し、4mol/L塩酸-1, 4-ジオキササン3.1mLを加え、室温下5日間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物をHPLCで精製し、凍結乾燥することにより表題化合物177mgをアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.93-2.36 (5H, m), 2.80-2.96 (1H, m), 3.26-3.68 (4H, m), 4.58-4.76 (2H, m), 4.88 (1H, dd,  $J=7.7, 4.8\text{ Hz}$ ), 8.00 (4H, s), 8.93 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 9.0-10.0 (2H, m).

#### 実施例45

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4S)-4-ニコチノイルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物462mg及びトリエチルアミン0.63mLをテトラヒドロフラン10mLに溶解し、ニコチン酸クロリドの塩酸塩285mgを加え、室温にて15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ニコチノイルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン190mgをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 180 mg をジクロロメタン 5 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.5 mL を加え、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 96 mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.86–2.36 (5H, m), 2.80–2.97 (1H, m), 3.24–3.68 (4H, m), 4.49–5.13 (3H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=7.8, 4.8\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.76 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 9.03 (1H, s), 9.93 (1H, brs).

#### 実施例 46

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4S)-4-イソニコチノイルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 3 の表題化合物 462 mg 及びトリエチルアミン 0.63 mL をテトラヒドロフラン 10 mL に溶解し、イソニコチン酸クロリドの塩酸塩 285 mg を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-イソニコチノイルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン 670 mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 650 mg をジクロロメタン 16 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1.6 mL を加え、室温下 15 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 412 mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.87–2.36 (5H, m), 2.79–2.96 (1H, m), 3.20–3.68 (4H, m), 4.48–5.15 (3H, m), 7.80 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.70–9.13 (4H, m), 9.93 (1H, brs).

## 実施例 47

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4S)-4-グリシルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物464mg及びN-メチルモルホリン0.16mLをテトラヒドロフラン10mLに溶解し、-20℃でクロロギ酸イソブチル0.19mLを加え、30分間攪拌した後、-20℃でN-tert-ブトキシカルボニルグリシン463mg及びトリエチルアミン0.21mLのDMF3mL溶液を加え、さらに室温にて20時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより

(S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(N-tert-ブトキシカルボニルグリシル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン680mgをアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物360mgを1, 4-ジオキサン1mLに溶解し、4mol/L塩酸-1, 4-ジオキサン4mLを加え、室温下4時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物262mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.7-2.3 (5H, m), 2.78 (1H, m), 3.5 (2H, m), 4.26-4.60 (2H, m), 4.84 (1H, dd, J=7.9, 4.6 Hz), 8.24 (3H, brs), 8.7-9.1 (2H, m), 10.71 (1H, brs).

## 実施例 48

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(エトキシオキサリル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例3の表題化合物464mg及びトリエチルアミン0.63mLをテトラヒドロフラン10mLに溶解し、氷冷下クロログリオキシル酸エチル0.18mLを加え、2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、濃縮物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精



製することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(エトキシオキサリル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 615mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 492mg をアセトニトリル 10mL に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 2mL を加え、室温下 28 時間放置した。溶媒を減圧下で留去し、HPLC で精製し、凍結乾燥することにより表題化合物 168mg をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.82-2.35 (5H, m), 2.82 (1H, m), 3.26 (1H, dd,  $J=11.5, 7.1\text{Hz}$ ), 3.45 (1H, dd,  $J=11.5, 7.1\text{Hz}$ ), 3.5 (2H, m), 4.24 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.43-4.62 (2H, m), 4.85 (1H, dd,  $J=7.8, 4.8\text{Hz}$ ), 8.89 (1H, brs), 9.18 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 9.78 (1H, brs).

#### 実施例 49

(S)-2-シアノ-1-[(2S, 4S)-4-(4-ピリジル)オキシ-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 2 の表題化合物 464mg、4-ヒドロキシピリジン 144mg 及びトリフェニルホスフィン 393mg をテトラヒドロフラン 20mL に溶解し、ジアゾジカルボン酸ジエチルの 40% トルエン溶液 0.71mL を加え、9 日間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣を HPLC で精製し、凍結乾燥することにより (S)-1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ピリジル)オキシ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン 178mg をアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 173mg を酢酸エチル 1.0mL に溶解し、4mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.6mL を加え、室温下 5 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 159mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.73-2.42 (5H, m), 2.87-

3.03 (1H, m), 3.2-3.8 (4H, m), 4.66-4.87 (2H, m), 5.53-5.67 (m, 1H), 7.52 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.78 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.81 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.96 (1H, brs), 10.86 (1H, brs).

#### 実施例 50

(S)-1-[ (2S, 4S)-4-(4-アミノベンゾイル) オキシ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例1の表題化合物619mg及びトリエチルアミン0.84mLをジクロロメタン10mLに溶解し、4-ニトロベンゾイルクロリド557mg及び4-ジメチルアミノピリジン24mgを加え、室温下14時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより(S)-1-[ (2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ニトロベンゾイル) オキシ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン800mgを淡褐色結晶として得た。

(2) 上記化合物600mgを酢酸エチル15mLに溶解し、10%パラジウム/炭素123mgの存在下、1気圧の水素下にて3時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化することにより(S)-1-[ (2S, 4S)-4-(4-アミノベンゾイル) オキシ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン96mgを白色結晶として得た。

(3) 上記化合物518mgを酢酸エチル1.2mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1.5mLを加え、室温下15時間放置した。析出した淡褐色固体を濾取することにより表題化合物378mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.97-2.38 (5H, m), 2.76-2.88 (1H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 4.63-4.76 (1H, m), 4.88 (1H, dd, J=7.9, 5.3 Hz), 5.42-

5.50 (m, 1H), 6.71 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.88 (1H, brs), 10.84 (1H, brs).

#### 実施例 5 1

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4S)-4-ニコチノイルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 1 の表題化合物 619 mg 及びトリエチルアミン 0.84 mL をジクロロメタン 10 mL に溶解し、ニコチン酸クロリドの塩酸塩 534 mg 及び 4-ジメチルアミノピリジン 23 mg を加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより (S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ニコチノイルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン 731 mg を淡黄色結晶として得た。

(2) 上記化合物 414 mg を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.25 mL を加え、室温下 18 時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物 524 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.97-2.45 (5H, m), 2.81-2.96 (1H, m), 3.45-3.85 (4H, m), 4.67-4.78 (1H, m), 4.86 (1H, dd,  $J=7.9, 5.0$  Hz), 5.60-5.67 (m, 1H), 7.65 (1H, dd,  $J=8.0, 5.1$  Hz), 8.40-8.47 (1H, m), 8.88 (1H, dd,  $J=5.0, 1.6$  Hz), 9.02 (1H, brs), 9.17 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 10.94 (1H, brs).

#### 実施例 5 2

(S)-2-シアノ-1-((2S, 4S)-4-イソニコチノイルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例1の表題化合物752mg及びトリエチルアミン0.84mLをジクロロメタン10mLに溶解し、イソニコチン酸クロリドの塩酸塩712mg及び4-ジメチルアミノピリジン40mgを加え、室温下22時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより(S)-1-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-イソニコチノイルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-2-シアノピロリジン576mgを白色結晶として得た。

(2) 上記化合物414mgを酢酸エチル1.0mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1.25mLを加え、室温下18時間放置した。析出した白色固体を濾取することにより表題化合物458mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.97-2.47 (5H, m), 2.79-2.92 (1H, m), 3.5-3.8 (4H, m), 4.68-4.81 (1H, m), 4.87 (1H, dd,  $J=7.9, 5.3\text{ Hz}$ ), 5.60-5.67 (m, 1H), 7.97 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.83 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.97 (1H, brs), 10.98 (1H, brs).

### 実施例53

3-((2S, 4S)-4-アミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

3-((2S, 4S)-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン(参考例10の表題化合物) 400mgを酢酸エチル3.0mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル3.75mLを加え、室温下3時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をエタノール100mLに溶解し、活性炭0.4gを加えた。活性炭を濾過で除き、濾液を濃縮後、ジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物28.8mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.85–2.06 (1H, m), 2.71–2.93 (1H, m), 2.99–3.20 (2H, m), 3.40–3.98 (5H, m), 4.37–4.78 (3H, m), 8.86 (5H, brs).

#### 実施例 54

3-[(2S, 4S)-4-(4-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 1810 mg、ジイソプロピルエチルアミン 3.14 mL 及び 4-フルオロベンゾニトリル 727 mg を N-メチル-2-ピロリドン 18 mL に溶解し、100°C にて 24 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 170 mg を淡褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物 170 mg を酢酸エチル 0.42 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.53 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 69.3 mg を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.64–1.80 (1H, m), 2.84–3.20 (4H, m), 3.45–3.96 (3H, m), 4.15–4.34 (1H, m), 4.39–4.78 (3H, m), 6.70 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.85–7.01 (1H, m), 7.52 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 9.45 (2H, brs).

#### 実施例 55

3-[(2S, 4S)-4-(4-ニトロフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 904 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL 及び 4-フルオロニトロベンゼン 423 mg を N-メチル-2-ピロリドン 9 mL に溶解し、80°C にて 24 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン919mgを黄色のアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物795mgを酢酸エチル3.8mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2.4mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物647mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.68-1.87 (1H, m), 2.88-3.30 (4H, m), 3.48-3.98 (3H, m), 4.24-4.80 (4H, m), 6.72 (2H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.40-7.56 (1H, m), 8.04 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 9.51 (2H, brs).

#### 実施例56

3-[(2S, 4S)-4-(4-メタンスルホニルフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物904mg、ジイソプロピルエチルアミン1.57mL及び4-フルオロフェニルメチルスルホン523mgをN-メチル-2-ピロリドン9mLに溶解し、100℃にて18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-メタンスルホニルフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン27mgを得た。

(2) 上記化合物27mgを酢酸エチル0.2mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル0.1mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物19.4mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.65-1.82 (1H, m), 2.89-

3. 23 (7H, m), 3. 49-3. 98 (3H, m), 4. 18-4. 78 (4H, m), 6. 74 (2H, d, J=9. 0Hz), 6. 80-6. 92 (1H, m), 6. 63 (2H, d, J=9. 0Hz), 9. 30 (2H, brs).

#### 実施例 57

3-[(2S, 4S)-4-(2-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物1810mg、ジイソプロピルエチルアミン3. 14mL及び2-フルオロベンゾニトリル727mgをN-メチル-2-ピロリドン18mLに溶解し、80℃にて32時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン88mgを得た。

(2) 上記化合物88mgを酢酸エチル0. 4mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル0. 3mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物25mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1. 74-1. 95 (1H, m), 2. 85-3. 16 (3H, m), 3. 30-3. 92 (4H, m), 4. 27-4. 79 (4H, m), 6. 15-6. 27 (1H, m), 6. 77 (1H, t, J=7. 5Hz), 6. 87 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 38-7. 59 (2H, m), 8. 90 (1H, brs), 10. 80 (1H, brs).

#### 実施例 58

3-[(2S, 4S)-4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物904mg、ジイソプロピルエチルアミン1. 57mL及び2-クロロ-5-シアノピリジン416mgをN-メチル-2-ピロ

リドン 9 mL に溶解し、80℃にて18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 807 mg を白色のアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 711 mg を酢酸エチル 1.76 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.20 mL を加え、室温下18時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 709 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.74-1.94 (1H, m), 2.78-2.94 (1H, m), 2.97-3.26 (3H, m), 3.40-3.77 (3H, m), 4.40-4.80 (4H, m), 6.64 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.77 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 8.08 (1H, brs), 8.46 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.86 (1H, brs), 10.37 (1H, brs).

#### 実施例 59

3-[(2S, 4S)-4-(3, 4-ジシアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 0.904 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL 及び 4-フルオロフタロニトリル 0.438 g を N-メチル-2-ピロリドン 9 mL に溶解し、80℃にて4時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3, 4-ジシアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.08 g を白色のアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.924 g を酢酸エチル 2.16 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.70 mL を加え、室温下18時間攪拌した。析出した固



体を濾取することにより表題化合物 0.782 g を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.66–1.84 (1H, m), 2.90–3.27 (4H, m), 3.49–3.95 (3H, m), 4.20–4.40 (1H, m), 4.40–5.79 (3H, m), 7.00 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, s), 7.52–7.67 (1H, m), 7.76 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 60

3-[(2S, 4S)-4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 0.904 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL 及び 2-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル 0.467 g を N-メチル-2-ピロリドン 9 mL に溶解し、80℃にて 8 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 0.630 g を無色透明油状物として得た。

(2) 上記化合物 0.630 g を酢酸エチル 2.88 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.80 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.465 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.65–1.81 (1H, m), 2.84–2.99 (1H, m), 2.99–3.22 (3H, m), 3.48–3.95 (3H, m), 4.16–4.37 (1H, m), 4.39–4.78 (3H, m), 6.68 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.30–7.45 (1H, m), 7.60 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 9.60 (2H, br s).

#### 実施例 61

3-[(2S, 4S)-4-(2-ベンズオキサゾリル)アミノ-2-ピロリジ

## ニルカルボニル] - 1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物904mg、ジイソプロピルエチルアミン1.57mL及び2-クロロベンズオキサゾール461mgをN-メチル-2-ピロリドン9mLに溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-4-(2-ベンズオキサゾリル)アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン975mgを白色のアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物862mgを酢酸エチル4.1mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2.6mLを加え、室温下8時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物656mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.94-2.13 (1H, m), 2.85-2.99 (1H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.31-4.00 (4H, m), 4.40-4.82 (4H, m), 7.07 (1H, td,  $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, td,  $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 8.61 (1H, brs), 8.89 (1H brs), 10.59 (1H, brs).

## 実施例62

## 3-[(2S, 4S)-4-ベンジルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物904mg及びベンズアルデヒド318mgをメタノール16mLに溶解し、室温にて30分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム189mg及び酢酸数滴を加えて、6時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-4-ベンジルアミノ-1

—tert—ブトキシカルボニル—2—ピロリジニルカルボニル]—1, 3—チアゾリジン 742 mg を無色透明油状物として得た。

(2) 上記化合物 742 mg を酢酸エチル 3.8 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸—酢酸エチル 2.4 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 540 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.10–2.32 (1H, m), 2.86–3.20 (3H, m), 3.49–4.03 (5H, m), 4.21 (2H, s), 4.39–4.80 (3H, m), 7.31–7.52 (3H, m), 7.52–7.72 (2H, m), 10.17 (4H, brs).

### 実施例 63

3—[(2S, 4S)—4—(4—シアノフェニルメチル) アミノ—2—ピロリジニルカルボニル]—1, 3—チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 904 mg 及び 4—シアノベンズアルデヒド 393 mg をメタノール 16 mL に溶解し、室温にて 30 分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 189 mg 及び酢酸数滴を加えて、18 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3—[(2S, 4S)—1—tert—ブトキシカルボニル—4—(4—シアノフェニルメチル) アミノ—2—ピロリジニルカルボニル]—1, 3—チアゾリジン 389 mg を無色透明油状物として得た。

(2) 上記化合物 389 mg を酢酸エチル 0.9 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸—酢酸エチル 1.2 mL を加え、室温下 18 時間放置した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 286 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.06–2.34 (1H, m), 2.85–3.01 (1H, m), 3.01–3.20 (2H, m), 3.50–4.06 (5H, m), 4.30 (2H, s), 4.41–4.79 (3H, m), 7.80 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.95 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ),

9.05 (1H, brs), 10.30 (3H, brs).

#### 実施例 64

3-[(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノフェニルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン [実施例 63 (1) の生成物] 1.35 g 及び 37% ホルムアルデヒド液 0.788 mL をアセトニトリル 20 mL に溶解し、室温にて 30 分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.305 g 及び酢酸数滴を加えて、1 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 0.953 g を白色のアモルファスとして得た。

(2) 上記化合物 0.818 g を酢酸エチル 3.8 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.4 mL を加え、室温下 5 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.683 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.20-2.48 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.80-3.20 (3H, m), 3.57-4.17 (5H, m), 4.20-4.85 (5H, m), 7.88 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.4 Hz), 9.12 (1H, brs), 10.95 (1H, brs), 12.50 (1H, brs).

#### 実施例 65

3-[(2S, 4R)-4-(7-メトキシ-2-フェニル-4-キノリル)オキシ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-trans-ヒドロキシプロリ

ン 5.67 g をジメチルスルホキシド 70 mL に溶解し、室温にて *tert*-ブトキシカリウム 6.88 g をゆっくり加え、1.5 時間攪拌した。この溶液に 4-クロロ-7-メトキシ-2-フェニルキノリン 7.28 g をゆっくり加え、17 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル/ヘキサン(1/1)で洗浄した。水層を 1 mol/L 塩酸で pH 4 とし、析出物を濾取することにより (2S, 4R)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-(7-メトキシ-2-フェニル-4-キノリル)オキシ-2-ピロリジン-2-カルボン酸 8.00 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 546 mg を用い、参考例 9 と同様の手法により 3-[(2S, 4R)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-(7-メトキシ-2-フェニル-4-キノリル)オキシ-2-ピロリジニルカルボニル]-1,3-チアゾリジン 568 mg を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 554 mg を用い、実施例 5 (2) と同様の手法により表題化合物 521 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.40–2.50 (1H, m), 2.96–3.12 (3H, m), 3.68–3.97 (4H, m), 3.99 (3H, s), 4.48–4.94 (3H, m), 4.98 (1H, brs), 7.43 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.69–7.70 (4H, m), 7.91 (1H, brs), 8.26 (2H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 8.57 (1H, brs), 9.10 (1H, brs), 11.00 (1H, brs)

#### 実施例 66

3-((2S, 4S)-4-ベンゾイルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例 11 の表題化合物 643 mg 及び塩化ベンゾイル 0.44 mL を用い、実施例 50 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-4-ベンゾイルオキシ-1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン 515 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 413 mg を酢酸エチル 4 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.3 mL を加え、室温下 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物 315 mg を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.83–1.93 (1H, m), 2.45–2.57 (1H, m), 2.87 (1H, dd,  $J=12.8, 4.2$  Hz), 2.99 (1H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.08 (1H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.19 (1H, d,  $J=12.8$  Hz), 3.57–3.77 (1.5 H, m), 3.83–3.98 (1.5 H, m), 4.42 (0.5 H, d,  $J=9.5$  Hz), 4.48–4.58 (1H, m), 4.72 (0.5 H, d,  $J=9.5$  Hz), 5.28–5.36 (1H, m), 7.52 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.65 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.93 (2H, d,  $J=7.4$  Hz).

#### 実施例 67

3-[ (2S, 4S) -4-(4-シアノベンゾイル) オキシ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例 11 の表題化合物 445 mg 及び 4-シアノベンゾイルクロリド 371 mg を用い、実施例 50 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノベンゾイル) オキシ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 519 mg を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 386 mg を用い、実施例 66 (2) と同様の手法により表題化合物 280 mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.88–1.97 (1H, m), 2.46–2.58 (1H, m), 2.88 (1H, dd,  $J=12.9, 4.0$  Hz), 2.99 (1H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.09 (1H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.23 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 3.57–3.76 (1.5

H, m), 3.84–3.99 (1.5H, m), 4.42 (0.5H, d, J = 9.5 Hz), 4.48–4.57 (1H, m), 4.72 (0.5H, d, J = 9.5 Hz), 5.33–5.38 (1H, m), 8.01 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.3 Hz).

#### 実施例 68

3-((2S, 4S)-4-アニリノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 501 mg、アニリン 0.20 mL 及び酢酸 0.10 mL をメタノール 10 mL に溶解し、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 145 mg を加えて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより 3-((2S, 4S)-4-アニリノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 156 mg を白色結晶として得た。

(2) 上記化合物 142 mg を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.5 mL を加え、室温下 12 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 89 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.64–1.78 (1H, m), 2.84–2.97 (1H, m), 3.00–3.19 (3H, m), 3.43–3.55 (1H, m), 3.60–4.20 (5H, m), 4.41–4.76 (3H, m), 6.56–6.67 (3H, m), 7.13 (2H, t, J = 7.2 Hz), 8.79 (1H, brs), 10.29 (1H, brs).

#### 実施例 69

3-[(2S, 4S)-4-(4-アミノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

実施例 55 の表題化合物 200 mg をエタノール 10 mL に溶解し、4 mol/

L塩酸-1, 4-ジオキサン0.28mL及び10%パラジウム/炭素100mgを加え、1気圧の水素下室温にて18時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、得られた個体をエタノールで洗浄して表題化合物13mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.58-1.80 (1H, m), 2.83-3.00 (1H, m), 3.00-3.20 (3H, m), 3.60-3.90 (3H, m), 4.08-4.25 (1H, m), 4.39-4.79 (3H, m), 6.67 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.15 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.81 (1H, brs), 10.00 (3H, brs), 10.25 (1H, brs).

#### 実施例70

3-[(2S, 4S)-4-(p-アニシジノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450mg、p-アニシジン222mg及び酢酸0.09mLを1, 2-ジクロロエタン8mLに溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム636mgを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-4-(p-アニシジノ)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン515mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物448mgを酢酸エチル10mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1.4mLを加え、室温下13時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物223mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.77-1.90 (1H, m), 2.77-2.89 (1H, m), 3.00-3.14 (3H, m), 3.20-4.20 (1H, m), 3.60-4.20 (6H, m), 4.40-4.72 (3H, m), 6.87 (4H, s), 8.84 (1H, brs), 10.33 (1H



, brs) .

#### 実施例 7 1

3-[ (2S, 4S) -4-(4-クロロフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び p-クロロアニリン 230 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-クロロフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン 415 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 412 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 297 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.63-1.78 (1H, m), 2.84-2.97 (1H, m), 3.00-3.17 (3H, m); 3.5-3.92 (3H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 4.40-4.73 (3H, m), 6.62 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.15 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.86 (1H, brs), 10.23 (1H, brs) .

#### 実施例 7 2

3-[ (2S, 4S) -4-(2-クロロ-4-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 904 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.5 mL 及び 3-クロロ-4-フルオロベンズニトリル 467 mg を N-メチル-2-ピロリドン 9 mL に溶解し、80°C にて 8 時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-クロロ-4-シアノフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン 460 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 395 mg を酢酸エチル 1.8 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.13 mL を加え、室温下 4 時間攪拌した。析出した固体を濾

取することにより表題化合物 177 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.80–1.99 (1H, m), 2.82–3.17 (3H, m), 3.25–3.94 (4H, m), 4.36–4.54 (2H, m), 4.54–4.80 (2H, m), 6.42 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 73

3-[ (2S, 4S) -4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 3-クロロ-4-メトキシアニリン 284 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 569 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 561 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 429 mg を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.62–1.76 (1H, m), 2.82–2.95 (1H, m), 3.00–3.18 (3H, m), 3.5–3.92 (6H, m), 4.07–4.18 (1H, m), 4.40–4.73 (3H, m), 6.61 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.80 (1H, brs), 10.15 (1H, brs).

#### 実施例 74

3-[ (2S, 4S) -4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 3, 4-メチレンジオキシアニリン 249 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3, 4-メチレンジオキシフェ

ニル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン 553 mg を淡赤褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 549 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 457 mg を淡赤褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.72-1.85 (1H, m), 2.82-2.93 (1H, m), 3.00-3.28 (3H, m), 3.45-3.57 (1H, m), 3.60-3.95 (2H, m), 4.08-4.20 (1H, m), 4.42-4.75 (3H, m), 5.92 (2H, s), 6.25-6.32 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.76-6.83 (1H, m), 8.89 (1H, brs), 10.36 (1H, brs).

#### 実施例 75

3-[(2S, 4S)-4-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 904 mg、ジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL 及び 2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン 545 mg を N-メチル-2-ピロリドン 9 mL に溶解し、80°C にて 18 時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン 143 mg を得た。

(2) 上記化合物 143 mg を酢酸エチル 0.64 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.32 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 65 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.71-1.93 (1H, m), 2.80-2.98 (1H, m), 3.00-3.28 (3H, m), 3.34-3.99 (3H, m), 4.40-4.80 (4H, m), 6.68 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.83 (1

H, brs), 8.35 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.91 (1H, brs), 10.22 (1H, brs).

#### 実施例 76

3-[(2S, 4S)-4-(6-シアノ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 2-クロロ-5-トリフルオロメチルビリジン 5 g をクロロホルム 150 mL に溶解し、m-クロロ過安息香酸 14.3 g を加え、60°C にて 30 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、攪拌後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 2-クロロ-5-トリフルオロメチルビリジン 1-オキシド 0.64 g を得た。

(2) 上記化合物 610 mg をアセトニトリル 5 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.861 mL 及びトリメチルシリルシアニド 1.16 mL を加え、4 時間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 6-クロロ-3-トリフルオロメチルビリジン-2-カルボニトリル 401 mg を赤色油状物として得た。

(3) 上記化合物 381 mg、参考例 10 の表題化合物 556 mg 及びジイソプロピルエチルアミン 0.96 mL を N-メチル-2-ピロリドン 6 mL に溶解し、室温にて 18 時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(6-シアノ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 509 mg を無色透明油状物として得た。

(4) 上記化合物 481 mg を酢酸エチル 2.04 mL に溶解し、4 mol/L

塩酸-酢酸エチル 1.02 mL を加え、室温下 8 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で留去し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して表題化合物 272 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.71–1.95 (1H, m), 2.77–2.98 (1H, m), 2.99–3.27 (3H, m), 3.48–3.99 (3H, m), 4.40–4.80 (4H, m), 6.96 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.40 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 9.55 (1H, br s).

#### 実施例 77

3-[(2S, 4S)-4-(5, 6-ジシアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン・塩酸塩の合成

(1) 2-クロロピリジン-5-カルボニトリル 7.01 g をアセトニトリル 70 mL に溶解し、過酸化水素尿素 10 g を加えた。氷冷下、反応液にトリフルオロ酢酸無水物を滴下し、室温にて 18 時間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 2-クロロ-5-シアノピリジン 1-オキシド 0.779 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 779 mg を用い、実施例 76 (2) と同様の手法により 6-クロロ-2, 3-ジシアノピリジン 198 mg を褐色固体として得た。

(3) 上記化合物 196 mg 及び参考例 10 の表題化合物 361 mg を用い、実施例 76 (3) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5, 6-ジシアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン 338 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 338 mg を酢酸エチル 1.58 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.79 mL を加え、室温下 6 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 178 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.71–1.98 (1H, m), 2.80–

3.00 (1H, m), 3.00–3.24 (3H, m), 3.49–4.00 (3H, m), 4.39–4.90 (3H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.97 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.70 (1H, brs), 9.55 (2H, brs).

#### 実施例 78

3-[ (2S, 4S) -4-(3-シアノフェニルメチル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物3.62g及び3-シアノベンズアルデヒド1.57gを用い、実施例63(1)と同様の手法により3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-シアノフェニルメチル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン2.01gを得た。

(2) 上記化合物313mgを酢酸エチル1.50mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル0.94mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物217mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.09–2.30 (1H, m), 2.87–3.01 (1H, m), 3.07 (1H, t, J=6.3 Hz), 3.15 (1H, t, J=6.0 Hz), 3.50–4.05 (5H, m), 4.27 (2H, s), 4.40–4.78 (3H, m), 7.67 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.84–8.00 (2H, m), 8.10 (1H, s), 10.28 (3H, brs).

#### 実施例 79

3-[ (2S, 4S) -4-(4-トリフルオロメチルフェニルメチル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物1.81g及び4-(トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド1.05gを用い、実施例63(1)と同様の手法により3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-トリフルオロメチルフェニルメチル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン1.69gを得た。

(2) 上記化合物 488 mg を酢酸エチル 2.12 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.33 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 375 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.10-2.32 (1H, m), 2.86-3.00 (1H, m), 2.50 (1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 2.51 (1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 3.50-4.02 (5H, m), 4.32 (2H, s), 4.41-4.80 (3H, m), 7.78-7.92 (4H, m), 10.35 (3H, brs).

#### 実施例 80

3-{(2S, 4S)-4-[ビス(4-シアノフェニルメチル)]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 0.904 g、4-シアノベンジルプロミド 1.29 g 及びジイソプロピルエチルアミン 1.57 mL を N-メチル-2-ピロリドン 9 mL に溶解し、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[ビス(4-シアノフェニルメチル)]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.27 g を得た。

(2) 上記化合物 1.13 g を酢酸エチル 4.24 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.65 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 444 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.81-1.94 (1H, m), 2.57-2.79 (1H, m), 3.00-3.95 (11H, m), 4.39-4.75 (3H, m), 7.55 (4H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.79 (4H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.78 (1H, brs), 10.19 (1H, brs)

#### 実施例 81

3-[(2S, 4S)-4-(4-イミダゾリルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物904mg及び4-イミダゾールカルボキシアルデヒド288mgを用い、実施例63(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-イミダゾリルメチル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン221mgを得た。

(2) 上記化合物221mgを酢酸エチル1.16mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル0.72mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄することにより表題化合物7.7mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.04-2.26 (1H, m), 2.88-4.10 (8H, m), 4.25-4.80 (5H, m), 7.82 (1H, s), 9.07 (1H, s).

#### 実施例82

3-{(2S, 4S)-4-[N-ベンジル-N-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン[実施例58(1)の生成物]305mgをDMF10mLに溶解し、氷冷下にてtert-ブトキシカリウム93mgを加えて10分攪拌した後、ベンジルブロミド94 $\mu$ lを加え、室温にて3日間攪拌した。反応液に10%クエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S, 4S)-4-[N-ベンジル-N-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン202mgを



淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 196 mg を酢酸エチル 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.5 mL を加え、室温下 17 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 112 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.91–1.99 (1H, m), 2.69–2.76 (1H, m), 3.00–3.11 (2H, m), 3.28–3.34 (1H, m), 3.41–3.48 (1H, m), 3.58–3.90 (2H, m), 4.41–4.47 (1H, m), 4.58–4.81 (4H, m), 5.43–5.48 (1H, m), 6.65 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ) 7.17–7.38 (5H, m), 7.88 (1H, dd,  $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.54 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.84 (1H, brs), 10.21 (1H, brs).

### 実施例 83

3-[ (2S, 4S) -4-(1-インドリル) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 13 の表題化合物 950 mg 及びチアゾリジン 0.27 mL を DMF 20 mL に溶解し、HOBT 666 mg 及び EDC の塩酸塩 666 mg を順次加え、室温下 4 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリル) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 978 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 665 mg を用い、実施例 68 (2) と同様の手法により表題化合物 486 mg を赤色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.14–2.28 (1H, m), 2.98–3.18 (4H, m), 3.4–3.97 (3H, m), 4.43–4.87 (3H, m), 5.38–5.55 (1H, m), 6.55 (1H, d,  $J=3$

. 3 Hz), 7.07 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.20 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.48-7.63 (3H, m), 9.25 (1H, brs), 10.45 (1H, brs).

#### 実施例 84

3-[(2S, 4S)-4-(1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 601 mg 及びインドリン 0.27 mL を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 460 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 436 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 373 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.83-1.97 (1H, m), 2.62-2.77 (1H, m), 2.88 (2H, t, J=8.2 Hz), 3.04 (1H, t, J=7.0 Hz), 3.12 (1H, t, J=6.2 Hz), 3.20-3.95 (6H, m), 4.40-4.78 (4H, m), 6.55-6.68 (2H, m), 6.98-7.09 (2H, m), 8.84 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

#### 実施例 85

1-[(2S, 4S)-4-(1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 14 の表題化合物 565 mg 及びインドリン 0.27 mL を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン 653 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 648 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 491 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.75-1.97 (5H, m), 2.60

-2.72 (1H, m), 2.88 (2H, t,  $J=8.2$  Hz), 3.218-3.60 (8H, m), 4.40-4.55 (2H, m), 6.56-6.67 (2H, m), 6.98-7.09 (2H, m), 8.75 (1H, brs), 10.41 (1H, brs).

#### 実施例 86

3-[ (2S, 4S)-4-(5-ニトロ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450mg及び5-ニトロインドリン295mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[ (2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-ニトロ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン153mgを油状物として得た。

(2) 上記化合物153mgを用い、実施例70(2)と同様の手法により表題化合物116mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.92-2.06 (1H, m), 2.67-2.80 (1H, m), 3.00-3.17 (4H, m), 3.27-3.94 (6H, m), 4.42-4.78 (4H, m), 6.62 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=8.9, 2.3$  Hz), 9.1 (1H, brs), 10.2 (1H, brs).

#### 実施例 87

3-[ (2S, 4S)-4-(6-ニトロ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450mg及び6-ニトロインドリン296mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[ (2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(6-ニトロ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン188mgを油状物として得た。

(2) 上記化合物188mgを用い、実施例70(2)と同様の手法により表題化合物80mgを赤褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.84–2.00 (1H, m), 2.64–2.77 (1H, m), 3.00–3.17 (4H, m), 3.22–3.92 (6H, m), 4.41–4.77 (4H, m), 7.22–7.32 (2H, m), 7.51 (1H, dd,  $J=7.9, 1.9\text{ Hz}$ ), 8.94 (1H, brs), 10.12 (1H, brs).

#### 実施例 88

3-[(2S, 4S)-4-(5-メトキシ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 751mg 及び 5-メトキシインドリン 410mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-メトキシ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1010mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 326mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 262mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.80–1.95 (1H, m), 2.62–2.75 (1H, m), 2.86 (2H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.17–3.52 (4H, m), 3.65 (3H, s), 3.66–4.08 (6H, m), 4.28–4.77 (4H, m), 6.54 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 6.63 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.83 (1H, brs), 10.40 (1H, brs)

#### 実施例 89

3-[(2S, 4S)-4-(5-ヒドロキシ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 872mg 及び 5-ヒドロキシインドリン 390mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-

tert-ブトキシカルボニル-4-(5-ヒドロキシ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 538 mg を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 163 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 101 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.85-2.00 (1H, m), 2.63-2.78 (1H, m), 2.88 (2H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.24-3.95 (6H, m), 4.27-4.76 (4H, m), 6.51-6.68 (3H, m), 8.96 (1H, brs), 10.43 (1H, brs).

#### 実施例 90

3-[(2S, 4S)-4-(5-アセトキシ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-ヒドロキシ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン[実施例 89 (1) の生成物] 174 mg 及び塩化アセチル 50  $\mu\text{L}$  を用い、実施例 50 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-4-(5-アセトキシ-1-インドリニル)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 136 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 136 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 77 mg を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.83-1.96 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.63-2.77 (1H, m), 2.89 (2H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 3.05 (1H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.18-3.53 (4H, m), 3.61-3.93 (2H, m), 4.36-4.77 (4H, m), 6.56 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 6.76 (1H, dd,  $J=8.4, 2.3\text{ Hz}$ ), 6.83 (1H, d,

$J = 2.3 \text{ Hz}$ ),  $8.91 (1\text{H, brs})$ ,  $10.19 (1\text{H, brs})$ .

#### 実施例 91

3-[(2S, 4S)-4-(5-ベンゾイルオキシ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例 89 (1) の生成物  $199 \text{ mg}$  及び塩化ベンゾイル  $83 \mu\text{L}$  を用い、実施例 50 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-4-(5-ベンゾイルオキシ-1-インドリニル)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン  $173 \text{ mg}$  を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物  $173 \text{ mg}$  を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物  $116 \text{ mg}$  を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$   $1.84-1.98 (1\text{H, m})$ ,  $2.66-2.78 (1\text{H, m})$ ,  $2.93 (2\text{H, t, } J=8.3 \text{ Hz})$ ,  $3.05 (1\text{H, t, } J=6.7 \text{ Hz})$ ,  $3.13 (1\text{H, t, } J=6.2 \text{ Hz})$ ,  $3.23-3.56 (4\text{H, m})$ ,  $3.6-3.95 (2\text{H, m})$ ,  $4.42-4.78 (4\text{H, m})$ ,  $6.62 (1\text{H, d, } J=8.4 \text{ Hz})$ ,  $6.93 (1\text{H, dd, } J=8.4, 2.2 \text{ Hz})$ ,  $6.99 (1\text{H, d, } J=2.2 \text{ Hz})$ ,  $7.60 (2\text{H, t, } J=7.5 \text{ Hz})$ ,  $7.74 (1\text{H, t, } J=7.5 \text{ Hz})$ ,  $8.10 (2\text{H, d, } J=7.5 \text{ Hz})$ ,  $8.93 (1\text{H, brs})$ ,  $10.37 (1\text{H, brs})$ .

#### 実施例 92

3-[(2S, 4S)-4-(5-フルオロ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成。

(1) 参考例 12 の表題化合物  $496 \text{ mg}$  及び 5-フルオロインドリン  $200 \text{ mg}$  を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-フルオロ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン  $492 \text{ mg}$  を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 487 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 357 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.80–1.95 (1H, m), 2.62–2.75 (1H, m), 2.88 (2H, t,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.11 (1H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.18–3.52 (4H, m), 3.60–3.94 (2H, m), 4.35–4.78 (4H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=8.8, 4.3\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, td,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, dd,  $J=8.5, 2.6\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, brs), 10.44 (1H, brs).

#### 実施例 93

3-[(2S, 4S)-4-(5-クロロ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 665 mg 及び 5-クロロインドリン 340 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-クロロ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン 393 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 389 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 242 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.81–1.95 (1H, m), 2.62–2.74 (1H, m), 2.90 (2H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.18–3.52 (4H, m), 3.60–3.94 (2H, m), 4.38–4.77 (4H, m), 6.57 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.03–7.11 (2H, m), 8.86 (1H, brs), 10.38 (1H, brs).

#### 実施例 94

3-[(2S, 4S)-4-(5-ブロモ-1-インドリニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物0.901g及び5-プロモインドリン0.713gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-4-(5-プロモ-1-インドリニル)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン1.31gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物340mgを用い、実施例70(2)と同様の手法により表題化合物251mgを淡赤色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.82-1.96 (1H, m), 2.62-2.74 (1H, m), 2.91 (2H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 3.04 (1H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.12 (1H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.18-3.54 (4H, m), 3.62-3.93 (2H, m), 4.37-4.77 (4H, m), 6.53 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.15-7.24 (2H, m), 8.91 (1H, brs), 10.27 (1H, brs).

#### 実施例95

3-[(2S, 4S)-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450mg及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン0.23mLを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン100mgを油状物として得た。

(2) 上記化合物100mgを用い、実施例70(2)と同様の手法により表題化合物60mgを淡赤褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.76-1.97 (3H, m), 2.59-2.73 (3H, m), 3.02-3.5 (6H, m), 3.62-3.94 (2H, m), 4.42-4.86 (4H, m), 6.57 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.97-7.07 (1H, m), 8.84 (1H, brs),



10.04 (1H, brs).

#### 実施例 96

3-[(2S, 4S)-4-(2-イソインドリル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物1.49gをDMF50mLに溶解し、炭酸カリウム2.04g及び $\alpha, \alpha'$ -ジブromo-o-キシレン1.37gを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-イソインドリル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン1.26gを淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物910mgを用い、実施例1と同様の手法により表題化合物730mgを褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.05-2.14 (1H, m), 2.88-2.96 (1H, m), 3.05-3.17 (2H, m), 3.42-4.02 (5H, m), 4.44-4.75 (7H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

#### 実施例 97

3-[(2S, 4S)-4-(N-メチルアニリノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450mg及びN-メチルアニリン0.22mLを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(N-メチルアニリノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン274mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物216mgを用い、実施例70(2)と同様の手法により表題化合物149mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.83-1.98 (1H, m), 2.56-2.69 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.05 (1H, t, J=6

. 9 Hz), 3. 11 (1H, t, J=6. 2 Hz), 3. 20-3. 32 (1H, m) 3. 36-3. 50 (1, m), 3. 62-4. 0 (4H, m) 4. 43-4. 82 (4H, m), 6. 85 (1H, t, J=7. 5 Hz), 7. 02 (1H, d, J=7. 5 Hz), 7. 27 (1H, t, J=7. 5 Hz), 8. 89 (1H, brs), 10. 44 (1H, brs).

#### 実施例 98

3- {(2S, 4S)-4-[N-(5-シアノ-2-ビリジル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 実施例 58 (1) の生成物 313 mg 及びヨウ化メチル 53  $\mu$ L を用い、実施例 82 (1) と同様の手法により 3- {(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(5-シアノ-2-ビリジル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 200 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 198 mg を用い、実施例 5 (2) と同様の手法により表題化合物 165 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1. 91-1. 99 (1H, m), 2. 62-2. 70 (1H, m), 2. 98 (3H, s), 3. 00-3. 13 (2H, m), 3. 30-3. 34 (2H, m), 3. 65-3. 93 (2H, m), 4. 45-4. 77 (3H, m), 5. 51-5. 57 (1H, m), 6. 84 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 94 (1H, dd, J=9. 0, 2. 4 Hz), 8. 52 (1H, d, J=2. 4 Hz), 8. 93 (1H, brs), 10. 22 (1H, brs).

#### 実施例 99

3- {(2S, 4S)-4-[N-(3-シアノフェニルメチル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 3- [(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-

シアノフェニルメチル) アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン [実施例 78 (1) の生成物] 313mg を用い、実施例 64 (1) と同様の手法により 3- {(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(3-シアノフェニルメチル)-N-メチルアミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 598mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 571mg を酢酸エチル 2.65mL に溶解し、4mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.66mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 377mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.20-2.42 (1H, m), 2.57 (3H, brs), 2.80-3.20 (3H, m), 3.55-4.10 (5H, m), 4.20-4.85 (5H, m), 7.68 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.88-8.05 (2H, m), 8.14 (1H, brs), 9.12 (1H, brs), 10.70 (1H, brs).

#### 実施例 100

3- {(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(2-プロピル) アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 実施例 63 (1) の生成物 833mg 及びアセトンを用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- {(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(2-プロピル) アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 818mg を得た。

(2) 上記化合物 792mg を酢酸エチル 3.47mL に溶解し、4mol/L 塩酸-酢酸エチル 2.16mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 637mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.90-1.60 (6H, m), 1.95-2.45 (1H, m), 2.65-3.20 (3H, m), 3.40-4.90 (11H, m), 7.50-8.30 (4H, m).

#### 実施例 101

3-{(2S, 4S)-4-[N-ブチル-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例63(1)の生成物833mg及びn-ブチルアルデヒド216mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-ブチル-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン837mgを得た。

(2) 上記化合物830mgを酢酸エチル3.51mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2.20mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物607mgを淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.80 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.18 (2H, quint,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.30-1.90 (2H, m), 2.10-2.50 (1H, m), 2.60-3.24 (5H, m), 3.54-4.87 (9H, m), 7.60-8.20 (4H, m).

#### 実施例102

3-{(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例63(1)の生成物1.67gをN-メチル-2-ピロリドン12mLに溶解し、2-ブロモエタノール1.42mL及びジイソブтилエチルアミン2.09mLを加え、80℃にて2日間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン0.480gを得た。

(2) 上記化合物480mgを酢酸エチル2.08mLに溶解し、4mol/L

塩酸-酢酸エチル 1.04 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 351 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.85–1.97 (1H, m), 2.02–2.33 (2H, m), 2.70–4.80 (14H, m), 7.60–8.00 (4H, m), 9.00 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

#### 実施例 103

3-{(2S, 4S)-4-[N-(カルボキシメチル)-N-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 実施例 58 (1) の生成物 461 mg 及びプロモ酢酸 tert-ブチル 202  $\mu\text{L}$  を用い、実施例 82 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 344 mg を淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 340 mg を用い、実施例 1 と同様の手法により合成し、HPLC にて精製することにより表題化合物 118 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.93–1.98 (1H, m), 2.66–2.69 (1H, m), 3.04–3.12 (2H, m), 3.27–3.31 (1H, m), 3.40–3.45 (1H, m), 3.62–3.87 (2H, m), 4.32 (2H, s), 4.44–4.71 (3H, m), 5.23 (1H, m), 6.81 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, dd,  $J=7.3, 2.3\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 104

3-{(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(エトキシカルボニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 実施例 63 (1) の生成物 0.833 g を N-メチル-2-ピロリドン 6

mLに溶解し、プロモ酢酸エチル0.333 mL及びジイソプロピルエチルアミン1.05 mLを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(エトキシカルボニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.01 gを油状物として得た。

(2) 上記化合物976 mgを酢酸エチル3.88 mLに溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル2.43 mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物630 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.18-(3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.67-1.90 (1H, m), 2.56-2.75 (1H, m), 2.94-3.22 (3H, m), 3.25-4.00 (8H, m), 4.07 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.34-4.78 (3H, m), 7.54 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.81 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 8.80 (1H, brs), 10.40 (1H, brs).

#### 実施例105

3-{(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(イソプロボキシカルボニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例63(1)の生成物0.833 g及びプロモ酢酸イソプロピル0.259 mLを用い、実施例104(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(イソプロボキシカルボニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン0.967 gを油状物として得た。

(2) 上記化合物966 mgを酢酸エチル3.74 mLに溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル1.87 mLを加え、室温にて8時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物641 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.18 (6H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 1.65–1.84 (1H, m), 2.55–2.74 (1H, m), 2.95–3.16 (3H, m), 3.22–3.47 (3H, m), 3.50–3.98 (5H, m), 4.39–4.80 (3H, m), 4.91 (1H, quint,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.81 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.70 (1H, brs) 10.25 (1H, brs)

#### 実施例 106

3- { (2S, 4S) - 4 - [N- (ベンジルオキシカルボニルメチル) - N- (4-シアノフェニルメチル) アミノ] - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例 63 (1) の生成物 0.833 g 及びプロモ酢酸ベンジル 0.317 mL を用い、実施例 104 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) - 4 - [N- (ベンジルオキシカルボニルメチル) - N- (4-シアノフェニルメチル) アミノ] - 1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン 0.992 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 992 mg を酢酸エチル 3.51 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.76 mL を加え、室温にて 8 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 680 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.67–1.85 (1H, m), 2.53–2.71 (1H, m), 2.94–3.20 (3H, m), 3.20–4.00 (8H, m), 4.37–4.80 (3H, m), 5.11 (2H, s), 7.29–7.45 (5H, m), 7.50 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.78 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, brs), 10.15 (1H, brs).

#### 実施例 107

3- { (2S, 4S) - 4 - [N- (カルボキシメチル) - N- (4-シアノフェニルメチル) アミノ] - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン

# ン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 実施例63(1)の生成物0.833g及びプロモ酢酸tert-ブチル0.443mLを用い、実施例104(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン0.990gを得た。

(2) 上記化合物881mgを酢酸エチル3.06mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル6.91mLを加え、室温にて3日間攪拌した。析出した固体をHPLCで精製することにより表題化合物141mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65-1.84 (1H, m), 2.57-2.74 (1H, m), 2.96-3.19 (3H, m), 3.22-4.00 (8H, m), 4.37-4.72 (3H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4Hz), 7.81 (2H, d, J=8.1Hz), 8.77 (1H, brs), 9.63 (1H, brs).

## 実施例108

3-{(2S, 4S)-4-[N-(4-カルバモイルフェニルメチル)-N-(カルボキシメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例107(2)のHPLC精製時に表題化合物41mgを淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.67-1.90 (1H, m), 2.56-2.79 (1H, m), 2.90-4.20 (11H, m), 4.36-4.74 (3H, m), 7.34 (1H, brs), 7.56 (2H, d, J=8.1Hz), 7.84 (2H, d, J=8.4Hz), 7.96 (1H, brs), 8.80 (1H, brs), 9.60 (1H, brs).

## 実施例109

3-{(2S, 4S)-4-[N-(カルバモイルメチル)-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリ



## ジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例63(1)の生成物0.833g及び2-プロモアセタミド0.276mLを用い、実施例104(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(カルバモイルメチル)-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン0.599gを得た。

(2) 上記化合物599mgを酢酸エチル2.53mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1.27mLを加え、室温にて6時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物416mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.76-1.99 (1H, m), 2.62-2.83 (1H, m), 2.90-4.10 (11H, m), 4.25-4.80 (3H, m), 7.22 (1H, brs), 7.44 (1H, brs), 7.64 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.84 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.82 (1H, brs), 10.35 (1H, brs).

## 実施例110

3-{(2S, 4S)-4-ベンゾイルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例10の表題化合物499mg及びベンゾイルクロリド202 $\mu\text{L}$ を用い、参考例7と同様の手法により3-{(2S, 4S)-4-ベンゾイルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン652mgを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物648mgを用い、実施例5(2)と同様の手法により表題化合物250mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.76-1.81 (1H, m), 2.33-2.39 (1H, m), 2.91-3.09 (5H, m), 3.63-3.95 (3H, m), 4.34-4.70 (3H, m), 7.44-7.53 (3H, m), 7.80-7.82 (2H, m), 8.38 (1H, brs).

## 実施例 111

3-[(2S, 4S)-4-(4-シアノベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物543mg及び4-シアノベンゾイルクロリド313mgを用い、参考例7と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン804mgを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物798mgを用い、実施例5(2)と同様の手法により表題化合物513mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.01-2.06 (1H, m), 2.81-2.86 (1H, m), 3.03-3.14 (2H, m), 3.36-3.50 (2H, m), 3.65-3.94 (2H, m), 4.45-4.75 (4H, m), 7.98-8.06 (4H, m), 8.86 (1H, brs), 9.07-9.12 (1H, m), 10.49 (1H, brs).

## 実施例 112

3-[(2S, 4S)-4-(5-クロロ-2-ニトロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物495mg及び5-クロロ-2-ニトロ安息香酸300mgを用い、参考例9と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-クロロ-2-ニトロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン340mgを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物338mgを用い、実施例5(2)と同様の手法により表題化合物272mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.88-1.99 (1H, m), 2.79-2.88 (1H, m), 3.04-3.15 (2H, m), 3.26-3.36 (1H, m), 3.47-3.94 (3H, m), 4.44-4.75 (4H, m), 7.80-7.84 (2H, m), 8.11-8.14 (1H, m), 9

. 09-9.12 (1H, m), 9.50 (2H, brs).

### 実施例113

3-[(2S, 4S)-4-(2, 4-ジクロロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物440mg及び2, 4-ジクロロ安息香酸254mgを用い、参考例9と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2, 4-ジクロロベンゾイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン356mgを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物356mgを用い、実施例5(2)と同様の手法により表題化合物211mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.86-1.99 (1H, m), 2.79-2.88 (1H, m), 3.04-3.14 (2H, m), 3.26-3.31 (1H, m), 3.47-3.95 (3H, m), 4.43-4.75 (4H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.84-8.88 (1H, m), 9.70 (2H, brs).

### 実施例114

3-{(2S, 4S)-4-[(3-ニトロフェニル)アセチル]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例10の表題化合物370mg及び3-ニトロフェニル酢酸201mgを用い、参考例9と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(3-ニトロフェニル)アセチル]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン516mgを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物515mgを用い、実施例5(2)と同様の手法により表題化合物427mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.86-1.93 (1H, m), 2.74-2.78 (1H, m), 3.04-3.14 (3H, m), 3.

4.0–3.44 (1H, m), 3.63 (2H, s), 3.63–3.89 (2H, m), 4.36–4.70 (4H, m), 7.60–7.63 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.12 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.15 (1H, s), 8.65–8.68 (1H, m).

#### 実施例 115

3-[(2S, 4S)-4-(trans-3-トリフルオロメチルシンナモイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 化合物 338 mg 及び 3-トリフルオロメチル桂皮酸クロリド 201  $\mu$ L を用い、参考例 7 と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(trans-3-トリフルオロメチルシンナモイル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 274 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 270 mg を用い、実施例 5 (2) と同様の手法により表題化合物 230 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.78–1.88 (1H, m), 2.79–2.87 (1H, m), 3.04–3.22 (3H, m), 3.46–3.52 (1H, m), 3.64–3.94 (2H, m), 4.46–4.75 (4H, m), 6.76 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.57 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.64–7.76 (2H, m), 7.89–8.03 (2H, m), 8.70–8.75 (1H, m), 9.60 (2H, brs).

#### 実施例 116

3-{(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノベンゾイル)-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 実施例 63 (1) の生成物 0.833 g をジクロロメタン 10 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.418 mL 及び 4-シアノベンゾイルクロリド 0.331 g を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[N-(4-シアノベンゾイル)-N-(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 0.956 g を得た。

(2) 上記化合物 514 mg を酢酸エチル 1.88 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.18 mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 320 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.62-2.39 (1H, m), 2.45-2.82 (1H, m), 2.90-3.25 (2H, m), 3.30-3.95 (4H, m), 4.25-5.00 (6H, m), 7.30-8.20 (8H, m).

#### 実施例 117

3-{(2S, 4S)-4-[N-アセチル-N-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 実施例 58 (1) の生成物 340 mg 及びアセチルクロリド 72  $\mu\text{L}$  を用い、実施例 82 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-4-[N-アセチル-N-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 188 mg を得た。

(2) 上記化合物 186 mg を用い、実施例 82 (2) と同様の手法により表題化合物 121 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.90-1.95 (1H, m), 1.91 (3H, s), 2.75-2.80 (1H, m), 3.03-3.11 (2H, m), 3.40-3.44 (1H, m), 3.50-3.54 (1H, m), 3.59-3.63 (1H, m), 3.71-3.85 (1H, m), 4.39-4.44 (1H, m), 4.56-4.69 (2H, m), 5.0

4-5.08 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.50 (1H, dd, J=8.3, 2.1 Hz), 9.01 (1H, d, J=2.1 Hz).

#### 実施例 118

3-((2S, 4S)-4-フタルイミド-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 1.23 g をトルエン 20 mL に懸濁させ、無水フタル酸 632 mg 及びトリエチルアミン 60  $\mu$ L を加え、5 時間加熱還流した。反応液に 10% クエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フタルイミド-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 1.21 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 362 mg をジクロロメタン 4 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 2 mL を加え、室温下 20 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去して、表題化合物 374 mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.38-2.44 (1H, m), 2.80-2.84 (1H, m), 3.07-3.13 (2H, m), 3.50-3.54 (1H, m), 3.60-3.89 (3H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 4.62-4.78 (2H, m), 4.97-5.00 (1H, m), 7.86-7.90 (4H, m), 8.74 (1H, brs), 9.90 (1H, brs).

#### 実施例 119

3-[(2S, 4S)-4-(4-ニトロフタルイミド)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 2.31 g 及び 4-ニトロ無水フタル酸 1.16 g を用い、実施例 118 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ニトロフタルイミド)-2-ピロリ

ジニルカルボニル] - 1, 3-チアゾリジン 1.42 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 355 mg を用い、実施例 118 (2) と同様の手法により表題化合物 298 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.40-2.45 (1H, m), 2.82-2.88 (1H, m), 3.06-3.14 (2H, m), 3.52-3.56 (1H, m), 3.62-3.89 (3H, m), 4.47-4.50 (1H, m), 4.62-4.78 (2H, m), 5.01-5.07 (1H, m), 8.15 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.51 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 8.65 (1H, dd,  $J=8.2, 1.9$  Hz), 9.24 (2H, brs).

#### 実施例 120

3-[(2S, 4S)-4-(3-フェニルウレイド)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 401 mg をテトラヒドロフラン 10 mL に溶解し、室温にてフェニルイソシアネート 167 mg を加えて 18 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-フェニルウレイド)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 560 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 532 mg をトリフルオロ酢酸 2 mL に溶解し、室温にて 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去することにより表題化合物 363 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.75-1.80 (1H, m), 2.75-2.80 (1H, m), 3.04-3.20 (3H, m), 3.43-3.47 (1H, m), 3.68-3.89 (2H, m), 4.40-4.71 (4H, m), 6.72-6.75 (1H, m), 6.91 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.21-7.24 (2H, m), 7.39 (2H, d,  $J$

=7.8 Hz), 8.85 (1H, brs), 8.89-8.90 (1H, m), 9.60 (1H, brs).

#### 実施例 121

3-{(2S, 4S)-4-[3-(4-シアノフェニル)ウレイド]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 640 mg 及び 4-シアノフェニルイソシアネート 321 mg を用い、実施例 120 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[3-(4-シアノフェニル)ウレイド]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 992 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 978 mg をクロロホルム 5 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 3 mL に溶解し、室温にて 8 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより表題化合物 140 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60-1.68 (1H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.67-2.72 (1H, m), 2.91-3.11 (4H, m), 3.65-3.93 (3H, m), 4.13-4.16 (1H, m), 4.43-4.72 (2H, m), 6.47 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 9.11 (1H, s).

#### 実施例 122

3-(2S, 4S)-4-フェニルスルホニルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 543 mg をジクロロメタン 10 mL に溶解し、室温にて 4-メチルモルホリン 240  $\mu\text{L}$  及びベンゼンスルホニルクロリド 240  $\mu\text{L}$  を加え、17 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより 3-(2S, 4S)-1-tert-



tert-ブトキシカルボニル-4-フェニルスルホニルアミノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 644 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 634 mg を酢酸エチル 4 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.8 mL を加え、室温下 67 時間攪拌した。析出物を濾取することにより表題化合物 437 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68-1.74 (1H, m), 2.50-2.58 (1H, m), 3.00-3.08 (3H, m), 3.17-3.20 (1H, m), 3.53-3.87 (3H, m), 4.38-4.63 (3H, m), 7.62-7.71 (3H, m), 7.84-7.85 (2H, m), 8.24-8.27 (1H, m), 9.50 (2H, brs).

#### 実施例 123

3-[(2S, 4S)-4-(4-シアノフェニルスルホニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 参考例 10 の表題化合物 1.09 g 及び 4-シアノベンゼンスルホニルクロリ 0.780 g を用い、実施例 122 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-シアノフェニルスルホニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.67 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 798 mg を用い、実施例 122 (2) と同様の手法により表題化合物 544 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68-1.75 (1H, m), 2.53-2.59 (1H, m), 3.02-3.09 (3H, m), 3.23-3.28 (1H, m), 3.54-3.90 (3H, m), 4.40-4.64 (3H, m), 8.01 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.13 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.62-8.65 (1H, m), 9.93 (2H, brs).

#### 実施例 124

3-{(2S, 4S)-4-[N-(4-シアノフェニルメチル)-N-(4-

シアノフェニルスルホニル) アミノ] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 -  
チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 3 - [ (2 S, 4 S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (4 -  
シアノフェニルスルホニル) アミノ - 2 - ピロリジニルカルボニル] - 1, 3 -  
チアゾリジン [実施例 123 (1) の生成物] 856 mg を DMF 20 mL に溶  
解し、室温にて炭酸カリウム 380 mg 及び 4 - シアノベンジルブロミド 400  
mg を加え、4 時間攪拌した。反応液に 10 % クエン酸を加え、析出物を濾取す  
ることにより 3 - { (2 S, 4 S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 -  
[N - (4 - シアノフェニルメチル) - N - (4 - シアノフェニルスルホニル)  
アミノ] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 900 mg を  
淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 900 mg を用い、実施例 122 (2) と同様の手法により表  
題化合物 800 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.54 - 1.60 (1H, m), 2.45 - 2.50 (1H, m), 2.79 (1H, dd,  $J=8.7, 1.6$  Hz), 3.00 - 3.20 (3H, m), 3.55 - 3.58 (1H, m), 3.68 - 3.82 (1H, m), 4.34 - 4.63 (3H, m), 4.65 (2H, s), 4.87 - 4.93 (1H, m), 7.51 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.11 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.16 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.85 (1H, brs), 9.91 (1H, brs).

#### 実施例 125

3 - [ (2 S, 4 S) - 4 - (1 - ピロリジニル) - 2 - ピロリジニルカルボニル]  
- 1, 3 - チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 1.00 g 及びピロリジン 0.274 g を用い、  
実施例 70 (1) と同様の手法により 3 - [ (2 S, 4 S) - 1 - tert - ブ  
トキシカルボニル - 4 - (1 - ピロリジニル) - 2 - ピロリジニルカルボニル]  
- 1, 3 - チアゾリジン 0.793 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 791 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 626 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.80–2.15 (6H, m), 2.16–2.28 (2H, m), 2.95–3.25 (3H, m), 3.50–3.95 (3H, m), 4.02–4.15 (2H, m), 4.45–4.75 (4H, m).

#### 実施例 126

3-((2S, 4S)-4-モルホリノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 1.00 g 及びモルホリン 0.319 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-モルホリノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 0.987 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 985 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 746 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.22–2.35 (2H, m), 2.90–3.50 (7H, m), 3.70–4.20 (5H, m), 4.46–4.83 (6H, m), 9.30 (1H, brs).

#### 実施例 127

3-((2S, 4S)-4-ピペリジノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 1.00 g 及びピペリジン 0.318 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジノ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 0.908 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 906 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 705 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.65–1.90 (6H, m), 2.18–

2.34 (2H, m), 2.85-3.20 (4H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.55-4.05 (2H, m), 4.50-4.82 (6H, m).

#### 実施例 128

3-[(2S, 4S)-4-(4-ヒドロキシピペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 988mg 及び 4-ヒドロキシピペリジン 867mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ヒドロキシピペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 408mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 408mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 250mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60-1.82 (2H, m), δ 1.84-2.05 (2H, m), 2.12-2.33 (2H, m), 2.85-3.55 (6H, m), 3.59-4.10 (6H, m), 4.45-4.78 (3H, m).

#### 実施例 129

3-[(2S, 4S)-4-(3-アザスピロ[5.5]ウンデシ-3-イル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 340mg 及び 3-アザスピロ[5.5]ウンデセン 210mg 及び酢酸 0.066mL を 1, 2-ジクロロエタン 10mL に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 485mg を加え、室温にて 17 時間攪拌した。反応液をに加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣に酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより 3-[(2S, 4S)-4-(3-アザスピロ[5.5]ウンデシ-3-イル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 408mg を白色固体として得た。

ニル] - 1, 3-チアソリジン 141 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 140 mg をメタノール 3 mL 及びクロロホルム 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 1 mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣を HPLC で精製することにより表題化合物 52 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.39-1.75 (14H, m), 2.08-2.14 (1H, m), 2.96-3.30 (8H, m), 3.64-3.89 (3H, m), 4.05-4.10 (1H, m), 4.44-4.69 (3H, m), 9.84 (2H, brs).

#### 実施例 130

3-[(2S, 4S)-4-(4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 1.00 g 及び 4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン 0.81 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン 1.64 g を白色固粉末として得た。

(2) 上記化合物 1.64 g を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 0.900 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.50-2.16 (6H, m), 2.80-3.30 (5H, m), 3.40-3.95 (6H, m), 4.45-4.80 (5H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.21-7.30 (2H, m).

#### 実施例 131

3-[(2S, 4S)-4-(4-フェニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物461mg及び4-フェニルピペリジン300mgを用い、実施例129(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フェニルピペリジ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン118mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物116mgを用い、実施例129(2)と同様の手法により表題化合物78mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.98-2.06 (4H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.84-2.90 (1H, m), 3.00-3.20 (5H, m), 3.53-4.04 (7H, m), 4.47-4.74 (3H, m), 7.23-7.38 (5H, m).

#### 実施例132

3-[(2S, 4S)-4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニル-1-ピリジル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物236mg及び1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニル-1-ピリジン150mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニル-1-ピリジル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン227mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物225mgをジクロロメタン4mLに溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸1mLを加え、16時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより表題化合物158mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.27-2.32 (1H, m), 2.83 (2H, brs), 3.03-3.16 (4H, m), 3.68-4.15 (8H, m), 4.48-4.75 (3H, m), 6.19 (1H, s)

), 7.32-7.41 (3H, m), 7.49-7.51 (2H, m).

### 実施例133

3-{(2S, 4S)-4-[4-(p-トリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物504mg及び4-(p-トリル)ピペリジン353mg及び酢酸0.096mLを1, 2-ジクロロエタン10mLに溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム710mgを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を水に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(p-トリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン115mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物114mgをメタノール3mL及びクロロホルム3mLに溶解し、4mol/L塩酸-1, 4-ジオキササン1mLを加え、室温にて18時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去することにより表題化合物84mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.97-2.06 (4H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.78-2.85 (1H, m), 3.00-3.17 (5H, m), 3.50-4.05 (7H, m), 4.47-4.74 (3H, m), 7.10-7.17 (4H, m).

### 実施例134

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3, 4-キシリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450mg及び4-(3, 4-キシリル)ピペリジン312mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3, 4-キシリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン618mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物 613 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 374 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.86–2.15 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.22–2.37 (1H, m), 2.68–2.74 (1H, m), 2.93–3.25 (5H, m), 3.42–4.07 (7H, m), 4.44–4.77 (3H, m), 6.88–7.04 (2H, m), 7.09 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.1 (1H, brs), 11.91 (1H, brs).

#### 実施例 135

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2, 4-ジメトキシフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 487 mg 及び 4-(2, 4-ジメトキシフェニル)ピペリジン 430 mg を用い、実施例 133 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2, 4-ジメトキシフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 82 mg を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 82 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 61 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.99–2.08 (4H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 2.78–3.17 (6H, m), 3.53–4.06 (7H, m), 3.72 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.47–4.75 (3H, m), 6.74 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 6.83 (1H, s), 6.91 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 136

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-(2, 3-ジヒドロベンゾ [



b] フラン-5-イル) ピペリジン 335 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 494 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 489 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 330 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.84-2.14 (4H, m), 2.21-2.37 (1H, m), 2.72-2.86 (1H, m), 2.96-3.26 (7H, m), 3.47-4.07 (7H, m), 4.44-4.77 (5H, m), 6.71 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, s), 9.9 (1H, brs), 11.89 (1H, brs).

#### 実施例 137

3- { (2S, 4S) -4-[4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 505 mg 及び 4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ピペリジン 414 mg を用い、実施例 133 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 105 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 105 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 61 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.97-2.04 (4H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.78-2.82 (1H, m), 3.00-3.17 (5H, m), 3.50-4.03 (7H, m), 4.47-4.76 (3H, m), 5.98 (2H, s), 6.70 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 6.8

2 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.1 Hz).

### 実施例 138

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピペリジン 326 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 603 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 597 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 441 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.90-2.16 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.25-2.38 (1H, m), 2.77-2.92 (1H, m), 2.96-3.26 (5H, m), 3.48-4.07 (7H, m), 4.46-4.78 (3H, m), 7.04-7.19 (3H, m), 10.5 (1H, brs), 11.94 (1H, brs).

### 実施例 139

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 480 mg 及び 4-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン 442 mg を用い、実施例 133 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 820 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 820 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 654 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.99-2.10 (4H, m), 2.25-

2.35 (1H, m), 2.89-3.20 (6H, m), 3.53-4.06 (7H, m), 4.47-4.77 (3H, m), 7.26 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=8.1, 3.3$  Hz).

#### 実施例140

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・

#### 2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物503mg及び4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン530mgを用い、実施例133(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン18.9mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物18.9mgを用い、実施例133(2)と同様の手法により表題化合物11.6mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.07-2.12 (4H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 3.00-3.17 (6H, m), 3.59-4.10 (7H, m), 4.47-4.76 (3H, m), 7.57-7.74 (3H, m).

#### 実施例141

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-ナフチル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物601mg及び4-(1-ナフチル)ピペリジン630mgを用い、実施例133(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-ナフチル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン130mgを淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 129 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 72 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.99–2.35 (5H, m), 3.05–3.41 (5H, m), 3.63–4.06 (8H, m), 4.49–4.75 (3H, m), 7.38–7.39 (1H, m), 7.45–7.61 (3H, m), 7.83–7.84 (1H, m), 7.95–7.97 (1H, m), 8.21–8.23 (1H, m).

#### 実施例 142

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-ナフチル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-(2-ナフチル)ピペリジン 349 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ナフチル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 721 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 616 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 206 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.03–2.40 (5H, m), 2.97–3.35 (6H, m), 3.54–4.15 (7H, m), 4.47–4.80 (3H, m), 7.40–7.57 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.86–7.97 (3H, m), 10.1 (1H, brs), 11.95 (1H, brs).

#### 実施例 143

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンゾ[b]チエニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-(2-ベンゾ[b]チエニル)ピペリジン 330 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ベンゾ[b]

b] チェニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 531 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 447 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 258 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.03-2.40 (5H, m), 2.96-4.10 (13H, m), 4.46-4.77 (3H, m), 7.23-7.42 (3H, m), 7.78 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 10.3 (1H, brs), 11.95 (1H, brs)

#### 実施例 144

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-インドリニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン 2.50 g、インドリン 1.50 g 及び酢酸 0.73 mL を 1, 2-ジクロロエタン 75 mL に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 5.32 g を加えて室温にて 12 時間攪拌した。反応液を氷水に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-インドリニル) ピペリジン 2.82 g を得た。

(2) 上記化合物 2.82 g をメタノール 20 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 (1) を加えて室温にて 12 時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去して 4-(1-インドリニル) ピペリジン 0.60 g を得た。

(3) 上記化合物 470 mg 及び参考例 12 の表題化合物 700 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-インドリニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 449 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 448 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題

化合物 350 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.85–2.30 (5H, m), 2.85–3.25 (9H, m), 3.50–4.02 (8H, m), 4.52–4.81 (3H, m), 6.51–6.60 (2H, m), 6.98–7.05 (2H, m).

#### 実施例 145

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-インドリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 604 mg 及び 4-(1-インドリル)ピペリジン 403 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-インドリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 868 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 868 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 642 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.05–2.60 (6H, m), 2.99–3.18 (4H, m), 3.55–4.20 (6H, m), 4.30–4.90 (5H, m), 6.50 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8.2, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=8.1, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ) 9.30 (1H, brs), 10.00 (1H, brs).

#### 実施例 146

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-プロモ-1-インドリニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン 2.81 g 及び 5-プロモ-1-インドリン 3.00 g を用い、実施例 144 (1) と同様の手法により 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-プロモ-1-インドリ

ニル) ピペリジン 3.34 g を得た。

(2) 上記化合物 3.34 g を用い、144 (2) と同様の手法により 4-(5-ブロモ-1-インドリニル) ピペリジン 1.79 g を得た。

(3) 上記化合物 1.12 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.20 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-ブロモ-1-インドリニル) ピペリジノ]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.27 g を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 1.27 g を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 0.850 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.76-1.98 (2H, m), 2.01-2.20 (2H, m), 2.21-2.35 (2H, m), 2.85-3.30 (9H, m), 3.11-3.45 (2H, m), 3.55-4.10 (5H, m), 4.55-4.85 (3H, m), 6.49 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 9.25 (1H, br s) .

#### 実施例 147

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル) ピペリジン 358 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 752 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 635 mg を 1.5 mol/L 塩酸-メタノール 5 mL に溶解し、室温にて 36 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣にエタノール 10 mL を加え、析出物を濾取することにより表題化合物 352 mg を淡褐色粉末

として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.83–1.98 (2H, m), 2.20–2.37 (1H, m), 2.72–2.93 (2H, m), 2.96–3.45 (5H, m), 3.52–4.10 (7H, m), 4.46–4.77 (4H, m), 7.00 (3H, brs), 7.58 (1H, brs), 10.97 (1H, brs), 12.23 (1H, brs).

#### 実施例 148

3-[ (2S, 4S) -4-(4-アニリノピペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン 2.50 g 及びアニリン 1.24 g を用い、実施例 144 (1) と同様の手法により 4-アニリノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン 2.35 g を得た。

(2) 上記化合物 2.34 g を用い、144 (2) と同様の手法により 4-アニリノピペリジン 0.88 g を得た。

(3) 上記化合物 320 mg 及び参考例 12 の表題化合物 500 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -4-(4-アニリノピペリジノ)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 679 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 678 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により 表題化合物 469 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.98–2.45 (6H, m), 2.90–3.25 (6H, m), 3.30–4.25 (5H, m), 4.50–4.85 (4H, m), 6.95–7.50 (5H, m), 9.22 (1H, brs).

#### 実施例 149

3-{ (2S, 4S) -4-[4-(4-ニトロフェニル) アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 3.00 g、4-フルオロニトロベンゼン 2.54 g 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミ



ン 8. 82 g のを N-メチル-2-ピロリドン 30 mL に溶解し、80℃にて 18 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェニル) アミノピペリジン 2.55 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 1.00 g を用い、144 (2) と同様の手法により 4-(4-ニトロフェニル) アミノピペリジン 0.563 g を得た。

(3) 上記化合物 562 mg 及び参考例 12 の表題化合物 761 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ニトロフェニル) アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 780 mg を黄色固体として得た。

(4) 上記化合物 778 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 575 mg を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.85-2.01 (2H, m), 2.05-2.24 (2H, m), 2.25-2.45 (2H, m), 3.00-3.21 (5H, m), 3.50-4.20 (7H, m), 4.48-4.85 (3H, m), 6.72 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.00 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 9.21 (1H, brs).

実施例 150

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル) アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン 2.50 g 及び 4-トリフルオロメチルアニリン 2.12 g を用い、実施例 144 (1) と同様の手法により 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-トリフルオロメチルフェニル) アミノピペリジン 2.23 g を得た。

(2) 上記化合物 2.23 g を用い、144 (2) と同様の手法により 4-(4-

ートリフルオロメチルフェニル) アミノピペリジン 1.36 g を得た。

(3) 上記化合物 447 mg 及び参考例 12 の表題化合物 500 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル) アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル } -1, 3-チアゾリジン 775 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 774 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 514 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.75-1.95 (2H, m), 2.05-2.30 (2H, m), 2.25-2.55 (2H, m), 2.95-3.30 (6H, m), 3.40-4.15 (5H, m), 4.50-4.80 (4H, m), 6.72 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 9.21 (1H, brs).

#### 実施例 151

3- { (2S, 4S) -4-[4-(4-クロロフェニル) アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル } -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン 3.00 g 及び 4-クロロアニリン 1.92 g を用い、実施例 144 (1) と同様の手法により 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-クロロフェニル) アミノピペリジン 2.77 g を得た。

(2) 上記化合物 2.76 g を用い、144 (2) と同様の手法により 4-(4-クロロフェニル) アミノピペリジン 1.07 g を得た。

(3) 上記化合物 725 mg 及び参考例 12 の表題化合物 500 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-クロロフェニル) アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル } -1, 3-チアゾリジン 553 mg を油状物として得た。

(4) 上記化合物 550 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題

化合物 416 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.65–1.99 (2H, m), 2.05–2.35 (3H, m), 2.95–3.25 (5H, m), 3.26–4.15 (8H, m), 4.48–4.82 (3H, m), 6.58–6.85 (2H, m), 7.08–7.20 (2H, m), 9.22 (1H, brs).

#### 実施例 152

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 254 mg 及び 4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノピペリジン 155 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)アミノピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 225 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 224 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 219 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.80–1.99 (2H, m), 2.02–2.20 (2H, m), 2.21–2.45 (2H, m), 2.98–3.23 (5H, m), 3.75–4.20 (7H, m), 4.55–4.86 (3H, m), 6.55–6.62 (1H, m), 7.72 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, s), 9.22 (1H, brs).

#### 実施例 153

3-[(2S, 4S)-4-[4-(N-メチルアニリノ)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 3-[(2S, 4S)-4-(4-アニリノピペリジノ)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン [実施例 148 (3) の生成物] 1.18 g を 1, 2-ジクロロエタン 75 ml に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 5.32 g、酢酸 0.73 ml

1及び37%ホルムアルデヒド液5.0mLを加え、室温にて12時間攪拌した。反応液を水に加え、クロロホルムにて抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(N-メチルアニリノ)ピベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリニン967mgを得た。

(2) 上記化合物965mgを用い、実施例70(2)と同様の手法により表題化合物618mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.75-2.35 (6H, m), 2.78-3.28 (9H, m), 3.40-4.15 (6H, m), 4.48-4.85 (3H, m), 7.20-7.75 (5H, m), 9.22 (1H, brs), 9.22 (1H, brs).

#### 実施例154

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物593mgをメタノール10mLに溶解し、室温にて4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピベリジン500mg、酢酸113μL及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム124mgを加え、21時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピベリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン428mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物427mgにギ酸10mLを加え、室温にて21時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去後、残渣をHPLC精製することにより表題化合物78mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.81-1.85 (2H, m), 2.05-

2. 19 (3H, m), 3. 00-4. 06 (12H, m), 4. 45-4. 71 (3H, m), 5. 60 (1H, brs), 7. 42-7. 50 (4H, m)

#### 実施例 155

3- {(2S, 4S)-4-[4-エトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 450 mg 及び 4-エトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン 414 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- {(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-エトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 742 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 321 mg をエタノール 4 mL に溶解し、4. 6 mol/L 塩酸-エタノール 1 mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。析出物を濾取することにより表題化合物 218 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1. 14 (3H, t, J=6. 8 Hz), 2. 05-2. 28 (2H, m), 2. 58-2. 67 (2H, m), 2. 83-3. 16 (5H, m), 3. 5-4. 15 (10H, m), 4. 42-4. 73 (3H, m), 7. 24 (2H, t, J=8. 8 Hz), 7. 34 (2H, brs), 9. 1 (1H, brs), 10. 35 (1H, brs), 11. 95 (1H, brs).

#### 実施例 156

3- {(2S, 4S)-4-[1-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリジニル]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1, 4-ジオキサー-8-アザスピロ [4, 5] デカン 7. 88 g を N-メチル-2-ピロリジン 50 mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 9. 58

mL及び4-フルオロニトロベンゼン7.06gを順次加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を氷水に加え、析出した固体を濾取してN-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリドン エチレンケタール10.6gを黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物9.25gをアセトン100mLに懸濁させ、p-トルエンスルホン酸一水和物7.32g及び塩酸20mLを順次加え、室温にて18時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、析出物を濾取して[1-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリジニル]アミン6.48gを黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物6.17g及び参考例10の表題化合物4.22gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリジニル]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン7.26gを得た。

(4) 上記化合物524mgを酢酸エチル2.07mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1.04mLを加え、室温にて18時間攪拌した。析出物を濾取することにより表題化合物406mgを黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.53-1.79 (2H, m), 2.02-2.25 (3H, m), 2.88-3.01 (5H, m), 3.35-3.96 (5H, m), 3.96-4.28 (3H, m), 4.39-4.78 (3H, m), 7.08 (2H, d, J=9.6Hz), 8.07 (2H, d, J=9.3Hz).

#### 実施例157

3-{(2S, 4S)-4-{N-メチル-N-[1-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリジニル]アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例156(3)の生成物] 1.01gを用い、実施例64(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert

ーブトキシカルボニルー4ー{NーメチルーNー[1ー(4ーニトロフェニル)ー4ーピペリジニル]アミノ}ー2ーピロリジニルカルボニル}ー1, 3ーチアゾリジン1.04 gを得た。

(2) 上記化合物1.04 gをメタノール4 mLに溶解し、4 mol/L塩酸ー1, 4ージオキサン2 mLを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた個体をエタノールで洗浄して、表題化合物0.555 gを黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.50ー1.90 (2H, m), 1.95ー2.40 (3H, m), 2.68 (3H, s), 2.80ー3.25 (5H, m), 3.25ー3.98 (5H, m), 4.02ー4.37 (3H, m), 4.40ー4.75 (3H, m), 7.09 (2H, d, J=9.6 Hz), 8.07 (2H, d, J=9.3 Hz).

#### 実施例158

3ー{(2S, 4S)ー4ー{Nー(4ーシアノフェニルメチル)ーNー[1ー(4ーニトロフェニル)ー4ーピペリジニル]アミノ}ー2ーピロリジニルカルボニル}ー1, 3ーチアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例156(3)の生成物1.01 gをNーメチルー2ーピロリドン6 mLに溶解し、4ーシアノベンジルブロミド0.392 g及びジソプロピルエチルアミン1.05 mLを加え、80℃で8時間加熱攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3ー{(2S, 4S)ー1ーtertーブトキシカルボニルー4ー{Nー(4ーシアノフェニルメチル)ーNー[1ー(4ーニトロフェニル)ー4ーピペリジニル]アミノ}ー2ーピロリジニルカルボニル}ー1, 3ーチアゾリジン0.685 gを黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物1.04 gを酢酸エチル4.41 mLに溶解し、4 mol/L塩酸ー酢酸エチル2.20 mLを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後

、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、クロロホルムに溶解し、4 mol/L塩酸-酢酸エチル0.309 mLを加え、析出物を濾取することにより表題化合物0.249 gを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.34–2.35 (5H, m), 2.45–3.20 (7H, m), 3.20–4.25 (8H, m), 4.35–4.80 (3H, m), 7.01 (2H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.50–7.90 (4H, m), 8.03 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.87 (1H, brs), 10.24 (1H, brs).

#### 実施例 159

3-[ (2S, 4S)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン・3塩酸塩の合成

参考例 12 の表題化合物 450 mg、1-メチルピペラジン 0.20 mL 及び酢酸 0.09 mL を 1, 2-ジクロロエタン 8 mL に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 636 mg を加え、室温にて 30 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[ (2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン 526 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 522 mg をメタノール 25 mL に溶解し、1.5 mol/L 塩酸-メタノール 25 mL を加え、室温下 38 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより表題化合物 355 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.88–2.03 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.80–2.94 (1H, m), 2.98–3.93 (15H, m), 4.43–4.77 (3H, m), 9.10 (1H, brs), 10.78 (1H, brs), 11.5 (1H, brs).

#### 実施例 160



3-[(2S, 4S)-4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450mg及び1-フェニルピペラジン0.27mLを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン566mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物442mgを1.5mol/L塩酸-メタノール10mLに溶解し、室温下20時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより表題化合物418mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.35 (1H, q,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 2.94-3.95 (15H, m), 4.03-4.18 (1H, m), 4.44-4.77 (3H, m), 6.89 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.28 (2H, dd,  $J=8.0, 7.3\text{ Hz}$ ), 9.23 (1H, brs), 10.94 (1H, brs)。

#### 実施例161

1-[(2S, 4S)-4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例14の表題化合物565mg及び1-フェニルピペラジン0.37mLを用い、実施例70(1)と同様の手法により1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン832mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物700mgをメタノール50mL及びクロロホルム50mLに溶解し、1.5mol/L塩酸-メタノール50mLを加え、室温下5日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣にメタノールを加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物632mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.73-1.98 (4H, m), 2.29 (

1H, q,  $J=11.6\text{ Hz}$ ), 2.93–4.18 (16H, m), 4.45–4.57 (1H, m), 6.89 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.28 (2H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 9.13 (1H, brs), 10.89 (1H, brs).

#### 実施例 162

3-[ (2S, 4S) -4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル) -2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 437mg 及び 1-ベンジルピペラジン 303mg 及び酢酸 0.085mL を 1, 2-ジクロロエタン 6mL に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 650mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[ (2S, 4S) -4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル) -1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 556mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 546mg をメタノール 16mL に溶解し、4mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサン 8mL を加え、室温にて 15 時間攪拌した。析出物を濾取することにより表題化合物 412mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.79–1.89 (1H, m), 2.76–2.84 (1H, m), 2.90–3.90 (15H, m), 4.35 (2H, s), 4.45–4.73 (3H, m), 7.45–7.47 (3H, m), 7.62–7.65 (2H, m), 8.99 (1H, brs), 10.45 (1H, brs).

#### 実施例 163

3-{ (2S, 4S) -4-[4-(ジフェニルメチル) -1-ピペラジニル] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 402mg 及び 1-ジフェニルメチルピペラジン 405mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{ (2S, 4S

) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(ジフェニルメチル)-1-  
-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 47  
0 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 470 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表  
題化合物 449 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.94-2.01 (1H, m), 2.79-  
2.85 (1H, m), 3.03-3.92 (15H, m), 4.43-4.7  
3 (3H, m), 4.48 (1H, brs), 7.30-7.44 (6H, m)  
, 7.88 (4H, brs), 9.09 (1H, brs), 10.50 (1H,  
brs).

#### 実施例 164

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-シアノフェニル)-1-ピペラジニル]  
]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 485 mg 及び 1-(4-シアノフェニル) ピペ  
ラジン 335 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S,  
4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-シアノフェニル)  
]-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジ  
ン 492 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 492 mg にギ酸 8 mL を加え、室温にて 2 日間攪拌した。溶  
媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホル  
ムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残  
渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、4 mol/L 塩酸-酢酸エチルを  
加え、析出物を濾取することにより表題化合物 78 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20-2.27 (1H, m)  
, 2.95-3.16 (3H, m), 3.10-4.05 (13H, m), 4  
.47-4.74 (3H, m), 7.13 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.  
65 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.13 (1H, brs), 10.61 (1H, brs).

## 実施例 165

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 411 mg 及び 1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン 378 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 700 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 700 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 553 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.25-2.36 (1H, m), 3.00-4.10 (16H, m), 4.47-4.77 (3H, m), 7.17 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.26-7.33 (2H, m), 7.48 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.25 (1H, brs), 10.82 (1H, brs)

## 実施例 166

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 513 mg 及び 1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン 394 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 536 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 530 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 567 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.28-2.39 (1H, m), 3.00-3.17 (3H, m), 3.68-4.12 (13H, m), 3.71 (3H,

s), 4.47-4.77 (3H, m), 6.89 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.05 (2H, d, J=9.0 Hz), 9.22 (1H, brs), 11.00 (1H, brs).

#### 実施例167

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物515mg及び1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン366mgを用い実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン260mgを淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物259mgをジクロロメタン10mLに溶解し、トリフルオロ酢酸3mLを加え、室温にて16時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。このものに4mol/L塩酸-酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより表題化合物15mgを褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.18-2.28 (1H, m), 2.97-4.00 (16H, m), 4.46-4.75 (3H, m), 6.73 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.96-6.99 (2H, m), 9.18 (1H, brs), 10.51 (1H, brs).

#### 実施例168

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン・2塩酸塩の合成

(1) ピペラジン12.9gをDMF100mLに溶解し、2-フルオロニトロベンゼン7.06gのDMF30mL溶液を滴下し、室温にて3時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を

留去して1-(2-ニトロフェニル)ピペラジン7.7gを赤色油状物として得た。

(2) 上記化合物414mgと参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン690mgを赤色油状物として得た。

(3) 上記化合物690mgを用いて実施例161(2)と同様の手法により表題化合物433mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.19-2.40 (1H, m), 2.90-4.24 (16H, m), 4.44-4.80 (3H, m), 7.27 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

#### 実施例169

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物465mg及び1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン385mgを用い、実施例162(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン688mgを黄色粉末として得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.79-1.99 (1H, m), 2.38-2.52 (1H, m), 2.52-2.74 (4H, m), 2.75-3.22 (3H, m), 3.25-3.50 (5H, m), 3.60-4.20 (3H, m), 4.36-4.82 (3H, m), 6.82 (2H, d,  $J=9.4\text{ Hz}$ ), 8.12 (2H, d,  $J=9.4\text{ Hz}$ ).

(2) 上記化合物560mgを用い、実施例162(2)と同様の手法により表題化合物511mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.23–2.32 (1H, m), 2.95–3.17 (3H, m), 3.57–4.04 (13H, m), 4.47–4.76 (3H, m), 7.15 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.12 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 9.19 (1H, brs), 10.68 (1H, brs);  $[\alpha]_D^{24} -35$  (c 1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

#### 実施例170

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成  
(1) 参考例12の表題化合物409mg及び1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン300mgを用い、実施例162(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン404mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物402mgを用い、実施例162(2)と同様の手法により表題化合物371mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.28–2.39 (1H, m), 3.00–4.10 (16H, m), 4.47–4.76 (3H, m), 7.02–7.14 (4H, m), 9.20 (1H, brs), 10.79 (1H, brs).

#### 実施例171

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物430mg及び1-(2-クロロフェニル)ピペラジン338mgを用い、実施例162(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン687mgを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物687mgを用い、実施例162(2)と同様の手法により表題化合物531mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.28–2.38 (1H, m), 2.97–4.15 (16H, m), 4.47–4.77 (3H, m), 7.12 (1H, td,  $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, dd,  $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, td,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 9.30 (1H, brs), 10.15 (1H, brs).

#### 実施例 172

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 476mg 及び 1-(3-クロロフェニル)ピペラジン 374mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 495mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 494mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 426mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.22–2.32 (1H, m), 2.97–4.06 (16H, m), 4.47–4.76 (3H, m), 6.88 (1H, dd,  $J=8.1, 1.8\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, dd,  $J=8.1, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 9.24 (2H, brs).

#### 実施例 173

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 473mg 及び 1-(4-クロロフェニル)ピペラジン 372mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリ



ジン 564 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 554 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 533 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.25–2.35 (1H, m), 2.98–3.94 (15H, m), 4.04–4.10 (1H, m), 4.45–4.75 (3H, m), 7.05 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 9.19 (1H, brs), 10.63 (1H, brs)

#### 実施例 174

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ブロモフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 332 mg 及び 1-(4-ブロモフェニル)ピペラジン 300 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ブロモフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 390 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 388 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 341 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.18–2.27 (1H, m), 2.95–4.06 (16H, m), 4.47–4.74 (3H, m), 6.98 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.40 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.15 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

#### 実施例 175

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3, 4-ジシアノフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 561 mg 及び 1-(3, 4-ジシアノフェニル)ピペラジン 475 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(

2 S, 4 S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (3, 4 - ジシアノフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 945 mg を淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 935 mg を用い、実施例 167 (2) と同様の手法により表題化合物 508 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.18 - 2.28 (1H, m), 2.93 - 3.90 (16H, m), 4.46 - 4.75 (3H, m), 7.41 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 9.19 (1H, brs), 10.63 (1H, brs).

#### 実施例 176

3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 540 mg 及び 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ピペラジン 500 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3 - 3 - { (2 S, 4 S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 540 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 540 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 503 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.22 - 2.32 (1H, m), 2.97 - 4.06 (16H, m), 4.47 - 4.76 (3H, m), 7.03 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, brs), 10.70 (1H, brs).

#### 実施例 177

3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1 - ピペラ

ジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 481mg 及び 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) ピペラジン 444mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3 - {(2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 523mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 520mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 442mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.20 - 2.30 (1H, m), 2.97 - 4.06 (16H, m), 4.47 - 4.75 (3H, m), 6.97 (1H, s), 7.07 (2H, s), 9.20 (1H, brs), 10.60 (1H, brs).

#### 実施例 178

3 - {(2S, 4S) - 4 - [4 - (4 - ニトロ - 1 - ナフチル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 400mg 及び 1 - (4 - ニトロ - 1 - ナフチル) ピペラジン 414mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3 - {(2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (4 - ニトロ - 1 - ナフチル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 600mg を黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 596mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 449mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.29 - 2.39 (1H, m), 3.00 - 3.18 (3H, m), 3.57 - 4.17 (13H, m), 4.48 - 4.78 (3H, m), 7.29 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.27 (1H

, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, brs), 10.60 (1H, brs).

#### 実施例 179

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 426 mg 及び 1-(2-ピリジル) ピペラジン 0.26 mL を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 375 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 374 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 466 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.26-2.37 (1H, m), 3.00-3.16 (3H, m), 3.43-4.06 (13H, m), 4.47-4.78 (3H, m), 6.98 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, td,  $J=9.0, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, dd,  $J=6.0, 1.5\text{ Hz}$ ), 9.23 (1H, brs), 10.98 (1H, brs).

#### 実施例 180

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 601 mg 及び 1-(4-ピリジル) ピペラジン 326 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 366 mg を得た。

(2) 上記化合物 366 mg を用い、実施例 161 (2) と同様の手法により表

題化合物 133mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.03–2.30 (1H, m), 2.79–4.30 (16H, m), 4.40–4.80 (3H, m), 7.32 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.34 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 9.15 (1H, brs), 10.80 (1H, brs), 14.00 (1H, brs).

#### 実施例 181

3-[(2S, 4S)-4-[4-(4-シアノ-2-ビリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 494mg 及び 1-(4-シアノ-2-ビリジル)ピペラジン 371mg を用い、実施例 154 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-シアノ-2-ビリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 431mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 424mg を用い、実施例 167 (2) と同様の手法により表題化合物 194mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.32–2.39 (1H, m), 3.00–3.16 (3H, m), 3.25–4.07 (13H, m), 4.48–4.75 (3H, m), 7.10 (1H, dd,  $J=5.1, 0.8\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 9.22 (1H, brs), 10.91 (1H, brs).

#### 実施例 182

1-[(2S, 4S)-4-[4-(4-シアノ-2-ビリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 14 の表題化合物 527mg 及び 1-(4-シアノ-2-ビリジル)ピペラジン 422mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 1-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-シアノ-2-ビリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]ピロリジ

ン502mgを淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物491mgを用い、実施例167(2)と同様の手法により表題化合物134mgを淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.83-1.96 (4H, m), 2.25-2.30 (1H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 3.20-3.56 (10H, m), 3.70-3.72 (2H, m), 4.04-4.08 (1H, m), 4.30-4.54 (2H, m), 4.50-4.54 (1H, m), 7.10 (1H, dd,  $J=5.1, 0.8\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 9.12 (1H, brs), 10.73 (1H, brs).

#### 実施例183

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物740mg及び1-(5-シアノ-2-ピリジル)ピペラジン516mgを用い、実施例154(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン772mgを白色粉末として得た： $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.86-1.98 (1H, m), 2.45-2.60 (5H, m), 2.83-3.25 (3H, m), 3.31-3.39 (1H, m), 3.60-3.79 (5H, m), 3.81-3.99 (2H, m), 4.40-4.85 (3H, m), 6.58 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=9.0, 2.1\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ )。

(2) 上記化合物744mgを用い、実施例167(2)と同様の手法により表題化合物202mgを淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.28-2.39 (1H, m), 2.97-

3. 16 (3H, m), 3. 35-4. 10 (13H, m), 4. 47-4. 76 (3H, m), 7. 11 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 7. 98 (1H, d,  $J=9.3, 2.1$  Hz), 8. 57 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 9. 25 (1H, brs), 10. 91 (1H, brs);  $[\alpha]_D^{23} -32$  (c 1. 0, H<sub>2</sub>O).

#### 実施例 184

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン  
・2塩酸塩の合成

(1) ピペラジン 12. 9 g を N-メチル-2-ピロリドン 130 mL に懸濁させ、2-クロロ-5-トリフルオロメチルビリジン 9. 08 g の N-メチル-2-ピロリドン 30 mL 溶液を滴下し、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去して 1-(5-トリフルオロメチル-2-ビリジル) ピペラジン 11. 5 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 462 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン 379 mg を油状物として得た。

(3) 上記化合物 368 mg を用い、実施例 161 (2) と同様の手法により表題化合物 276 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2. 20-2. 48 (1H, m), 2. 87-5. 00 (19H, m), 7. 14 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7. 92 (1H, dd,  $J=9.3, 2.4$  Hz), 8. 49 (1H, d,  $J=0.6$  Hz).

#### 実施例 185

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-ニトロ-2-ビリジル)-1-ピペラ

ジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン 7.93 g を用い、実施例 184 (1) と同様の手法により 1 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ピペラジン 9.3 g を黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 416 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3 - {(2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 754 mg を黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物 693 mg を用い、実施例 161 (2) と同様の手法により表題化合物 475 mg を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.00 - 2.34 (1H, m), 2.75 - 4.10 (16H, m), 4.40 - 4.80 (3H, m), 7.09 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, dd,  $J=9.6, 3.0\text{ Hz}$ ), 9.01 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 9.18 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

#### 実施例 186

1 - {(2S, 4S) - 4 - [4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} ピロリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 1 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ピペラジン [実施例 185 (1) の生成物] 625 mg 及び参考例 14 の表題化合物 565 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 1 - {(2S, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} ピロリジン 632 mg を黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 522 mg をメタノール 10 mL 及びクロロホルム 2.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル 5 mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノールで洗浄して表題化合物 395



mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.70–2.04 (4H, m), 2.09–2.36 (1H, m), 2.86–3.07 (1H, m), 3.20–5.00 (14H, m), 7.11 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=9.6, 3.0\text{ Hz}$ ), 9.02 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 9.11 (1H, brs), 10.80 (1H, brs).

#### 実施例187

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物340mg及び1-(5-クロロ-2-ピリジル)ピペラジン268mgを用い、実施例162(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン421mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物418mgを用い、実施例162(2)と同様の手法により表題化合物262mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.26–2.31 (1H, m), 2.97–4.40 (16H, m), 4.47–4.73 (3H, m), 7.03 (1H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, dd,  $J=9.1, 2.5\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 9.18 (1H, brs), 10.57 (1H, brs).

#### 実施例188

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物488mg及び1-(2-キノリル)ピペラジン416mgを用い、実施例162(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-キノリル)-1-ピ

ペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン724mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物720mgを用い、実施例162(2)と同様の手法により表題化合物560mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20-2.30 (1H, m), 2.96-3.17 (3H, m), 3.64-4.40 (13H, m), 4.47-4.76 (3H, m), 7.50 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 8.15-8.20 (1H, m), 8.44 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 9.21 (1H, brs), 10.68 (1H, brs).

#### 実施例189

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン・3塩酸塩の合成

(1) ピペラジン13.2gを140℃で加熱融解させ、4-クロロキノリン2.5gを加え、140℃で30分間攪拌した。反応液を氷水に加え、クロロホルムで抽出して1-(4-キノリル)ピペラジン3.45gを淡黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物469mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン995mgを得た。

(3) 上記化合物995mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物392mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.16-2.40 (1H, m), 2.70-4.30 (16H, m), 4.40-4.80 (3H, m), 7.37 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.85

(1H, d, J=6.9 Hz).

#### 実施例 190

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 606 mg 及び 1-(1-イソキノリル)ピペラジニン 692 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 216 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 215 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 99 mg を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.25-2.30 (1H, m), 3.00-3.17 (3H, m), 3.59-3.95 (12H, m), 4.13-4.18 (1H, m), 4.49-4.77 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=6.1 Hz), 7.71-7.74 (1H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.08 (1H, d, J=6.1 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.5 Hz), 9.25 (1H, brs), 10.89 (1H, brs).

#### 実施例 191

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 0.655 g 及び 1-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)ピペラジニン 0.735 g を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.23 g を淡黄色粉末として

得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.33 (4.5H, s), 1.41 (4.5H, s), 1.55–1.64 (1H, m), 2.60–2.78 (5H, m), 2.90–3.15 (4H, m), 3.33–3.38 (4H, m), 3.67–3.85 (3H, m), 4.04–4.69 (3H, m), 7.25 (1H, s), 7.70 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.81–7.87 (1H, m), 8.07 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )。

(2) 上記化合物 1.23 g を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 1.06 g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.28–2.38 (1H, m), 3.00–3.18 (3H, m), 3.48–4.15 (13H, m), 4.48–4.78 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.75 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.11–8.16 (2H, m), 9.23 (1H, brs), 10.68 (1H, brs);  $[\alpha]_D^{24} - 32$  (c 1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ )。

#### 実施例 192

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンズオキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 2-クロロベンズオキサゾール 7.68 g 及びピペラジン 12.9 g を用い、実施例 168 (1) と同様の手法により 1-(2-ベンズオキサゾリル)ピペラジン 2.4 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 610 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンズオキサゾリル)-1-tert-ブトキシカルボニル]-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 526 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 416 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 286 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20–2.42 (1H, m), 2.89–3.20 (3H, m), 3.25–4.35 (13H, m), 4.40–4.80 (3H, m), 7.10 (1H, td,  $J=7.5, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, td,  $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J=7.8, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.25 (1H, brs), 11.00 (1H, brs).

#### 実施例193

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 2-クロロベンゾチアゾール 8.48 g 及びピペラジン 43.1 g を用い、実施例189(1)と同様の手法により 1-(2-ベンゾチアゾリル)ピペラジン 10.9 g を得た。

(2) 上記化合物 482 mg 及び参考例12の表題化合物 601 mg を用い、実施例70(1)と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 798 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 606 mg を用い、実施例186(2)と同様の手法により 表題化合物 591 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20–2.44 (1H, m), 2.90–3.20 (3H, m), 3.35–4.30 (13H, m), 4.42–4.82 (3H, m), 7.16 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 9.25 (1H, brs), 10.90 (1H, brs).

#### 実施例194

3-{(2S, 4S)-4-[4-(ベンズ-2-オキサ-1, 3-ジアゾール-5-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-

## チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 5-クロロベンゾフラザン0.500g及びピペラジン2.79gを用いて、実施例189(1)と同様の手法により1-(ベンズ-2-オキサ-1,3-ジアゾール-5-イル)ピペラジン0.433gを得た。

(2) 上記化合物433mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-4-[4-(ベンズ-2-オキサ-1,3-ジアゾール-5-イル)-1-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン500mgを黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物438mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物409mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.10-2.40 (1H, m), 2.80-4.30 (16H, m), 4.40-4.80 (3H, m), 7.02 (1H, s), 7.72 (1H, dd,  $J=9.9, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ).

## 実施例195

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ニトロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物454mg及び1-(4-ニトロベンゾイル)ピペラジン426mgを用い、実施例162(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ニトロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン500mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物496mgを用い、実施例162(2)と同様の手法により表題化合物242mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.15-2.22 (1H, m), 2.90-2.94 (1H, m), 3.07-3.93 (15H, m), 4.46-4.73 (3H, m), 7.75 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.32 (2H, d

,  $J=8.6\text{ Hz}$ ),  $9.15\text{ (1H, brs)}$ ,  $10.63\text{ (1H, brs)}$

#### 実施例 196

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) ホモピペラジン15.0gをN-メチル-2-ピロリジン50mLに溶解し、4-フルオロニトロベンゼン7.06gを加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を氷水に加え、析出物を濾取してN-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン10.9gを黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物443mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン429mgを黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物398mgを用い、実施例161(2)と同様の手法により表題化合物118mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.80-2.60 (3H, m), 2.70-4.20 (12H, m), 4.38-4.78 (3H, m), 6.89 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.09 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 197

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン5.00g及びホモピペラジン20.7gを用い、実施例196(1)と同様の手法で60℃にて反応することによりN-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1, 4-ジアゼパン6.11gを黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.83 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.703 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- {(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.35 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.35 g を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 1.21 g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.19-2.49 (3H, m), 2.96-3.19 (3H, m), 3.30-4.28 (13H, m), 4.48-4.76 (3H, m), 7.17 (1H, s), 7.67 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.05-8.10 (2H, m), 9.14 (1H, brs), 10.91 (1H, brs), 12.51 (1H, brs)

#### 実施例 198

3- {(2S, 4S)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-ピペラジンエタノール 147 mg 及び参考例 12 の表題化合物 307 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- {(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 354 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 350 mg を用い、実施例 132 (2) と同様の手法により脱保護した。溶媒を減圧下で留去後、残渣を酢酸エチル 5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.0 mL を加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物 158 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.91 (1H, m), 2.78-3.93 (20H, m), 4.46-4.74 (3H, m), 8.97 (1H, brs), 10.80 (1H, brs), 11.97 (1H, brs).



## 実施例 199

3-[ (2S, 4S) -4-(4-ピバロイル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-L-trans-4-ヒドロキシプロリン 25.0 gを用い、参考例9及び参考例12と同様の手法により3-( (2S) -1-ベンジルオキシカルボニル-4-オキソ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 10.9 gを白色結晶として得た。

(2) 上記化合物 4.05 g及び1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 2.48 gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[ (2S, 4S) -1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 4.64 gを白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 4.04 gを実施例132(2)と同様の手法により脱保護した。溶媒を減圧下で留去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより3-[ (2S, 4S) -1-ベンジルオキシカルボニル-4-(1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 3.10 gを白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 405 mg及びトリエチルアミン 170  $\mu$ Lをクロロホルム 4 mLに溶解し、室温にてピバロイルクロリド 126  $\mu$ Lを加え、3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより3-[ (2S, 4S) -1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-ピバロイル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 430 mgを白色固体として得た。

(5) 上記化合物 423 mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、チオアニソール 0.6 mLを加え、室温にて21時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、HPLCにて精製した。このものを4 mol/L塩酸-酢酸エチルにて塩酸塩とすることにより表題化合物 95 mgを白色粉末として得

た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.20 (9H, s), 2.12-2.33 (1H, m), 2.85-4.05 (16H, m), 4.48-4.73 (3H, m), 9.08 (1H, brs), 10.73 (1H, brs) .

#### 実施例200

3-[ (2S, 4S) -4-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-[ (2S, 4S) -1-ベンジルオキシカルボニル-4-(1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン [実施例199 (3) の生成物] 405mg 及びクロロ炭酸メチル 79 $\mu\text{L}$  を用い、実施例199 (4) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン 413mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 407mg を用い、実施例199 (5) と同様の手法により 表題化合物 43mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.13-2.43 (1H, m), 2.85-4.05 (16H, m), 3.63 (3H, s), 4.47-4.74 (3H, m), 9.08 (1H, brs), 10.73 (1H, brs) .

#### 実施例201

3-[ (2S, 4S) -4-(4-イソブチロキシカルボニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例199 (3) の生成物 405mg 及びクロロ炭酸イソブチル 133 $\mu\text{L}$  を用い、実施例199 (4) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-イソブチロキシカルボニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン 421mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 416 mg を用い、実施例 199 (5) と同様の手法により表題化合物 59 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.81–1.97 (1H, m), 2.19–2.39 (1H, m), 2.90–4.20 (16H, m), 3.83 (2H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 4.47–4.74 (3H, m), 9.12 (1H, brs), 11.07 (1H, brs).

#### 実施例 202

3-[(2S, 4S)-4-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニルピペラジン 217 mg 及び参考例 12 の表題化合物 307 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-4-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニル)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 500 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 490 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 399 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.10–2.30 (1H, m), 1.70–4.20 (16H, m), 4.46–4.73 (3H, m), 5.11 (2H, s), 7.31–7.42 (5H, m), 9.06 (1H, brs), 10.67 (1H, brs), 12.50 (1H, brs).

#### 実施例 203

3-[(2S, 4S)-4-(4-シクロヘキシルアミノカルボニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例 199 (3) の生成物 405 mg 及びシクロヘキシルイソシアネート 127  $\mu\text{L}$  を用い、実施例 199 (4) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-シクロヘキシルアミノカルボ

ニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1,3-チアゾリジン296mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物296mgを用い、実施例199(5)と同様の手法により表題化合物85mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.00-1.29 (5H, m), 1.53-1.80 (5H, m), 2.12-2.32 (1H, m), 2.80-4.20 (17H, m), 4.47-4.73 (3H, m), 6.48 (1H, brs), 9.09 (1H, brs), 10.65 (1H, brs), 12.18 (1H, brs).

#### 実施例204

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2,6-ジメチルフェニル)アミノカルボニル-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例199(3)の生成物405mg及び2,6-ジメチルフェニルイソシアネート142 $\mu$ Lを用い、実施例199(4)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-(2,6-ジメチルフェニル)アミノカルボニル-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン517mgを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物503mgを用い、実施例199(5)と同様の手法により表題化合物166mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.15 (6H, s), 2.09-2.29 (1H, m), 2.85-4.20 (16H, m), 4.48-4.73 (3H, m), 7.04 (3H, m), 8.16 (1H, s), 9.07 (1H, brs), 10.61 (1H, brs).

#### 実施例205

3-{(2S, 4S)-4-[4-(8-キノリンスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 2.22 g 及びトリエチルアミン 2.0 mL をジクロロメタン 100 mL に溶解し、8-キノリンスルホニルクロリド 2.71 g を加え、室温にて 14 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン 20 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 mL を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(8-キノリンスルホニル)ピペラジン 0.73 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.725 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.714 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(8-キノリンスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.34 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.34 g を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 0.56 g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.01–2.21 (1H, m), 2.80–3.95 (16H, m), 4.43–4.72 (3H, m), 7.74 (1H, dd,  $J=8.3, 4.2$  Hz), 7.79 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 8.35–8.40 (2H, m), 8.58 (1H, dd,  $J=8.3, 1.7$  Hz), 9.00 (1H, brs), 9.06 (1H, dd,  $J=4.2, 1.7$  Hz), 10.60 (1H, brs).

#### 実施例 206

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・4 塩酸塩の合成

(1) 1-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)ピペラジン 1.47 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.30 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法によ

り3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.68gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物1.68gをジクロロメタン30mLに溶解し、室温にてピペリジン1.5mLを加えて4時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン206mgを白色固体として得た。

(3) 上記化合物202mg及び1-エトキシカルボニル-4-ピペリドン90 $\mu$ Lを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン168mgを白色粉末として得た。

(4) 上記化合物168mgを用い、実施例133(2)と同様の手法により表題化合物113mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.18 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.53-1.65 (2H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 2.01-2.21 (2H, m), 2.70-4.20 (21H, m), 4.04 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.47-4.73 (3H, m), 8.89 (1H, brs), 10.39 (1H, brs), 11.46 (1H, brs).

#### 実施例207

3-{(2S, 4R)-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-((2S, 4R)-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン(参考例15の表題化合物) 1gをN-メチル-2-ピロリドン20mLに溶解し、N, N-ビス{2-[(メチルスルホニル)オキシ]エチル}-4-ニトロアニリン1.27g及

びN, N-ジイソプロピルエチルアミン1.73 mLを加え、80°Cで24時間加熱攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンを得た。

(2) このものをメタノール20 mL及びクロロホルム10 mLに溶解し、4 mol/L塩酸-酢酸エチル10 mLを加え、2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物の遊離塩基161 mgを得た。このものをエタノール5 mLに溶解し、4 mol/L塩酸-酢酸エチル0.21 mLを加え、溶媒を減圧下で留去することにより表題化合物128 mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.22-2.46 (1H, m), 2.75-2.99 (1H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.20-4.30 (13H, m), 4.40-5.07 (3H, m), 7.16 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.12 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ) .

#### 実施例208

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450 mg及び1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン414 mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン772 mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物766 mgをメタノール5 mLに溶解し、1.1 mol/L塩酸-メタノール14 mLを加え、室温下4日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮

し、残渣に酢酸エチル加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物 680 mg を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.27–2.40 (1H, m), 2.96–4.16 (16H, m), 4.46–4.77 (3H, m), 7.18 (2H, d,  $J=8.8$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$ ), 9.22 (1H, brs), 10.73 (1H, brs).

#### 実施例 209

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ピペラジン 125 g を 150°C で加熱融解し、2-クロロ-3-シアノピリジン 20.0 g を加え、110°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(3-シアノ-2-ピリジル)ピペラジン 24.2 g を褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.621 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.42 g を白色固体として得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.83–1.97 (1H, m), 2.40–2.51 (1H, m), 2.53–2.72 (4H, m), 2.82–3.22 (3H, m), 3.33 (1H, t,  $J=9.9\text{ Hz}$ ), 3.35–4.14 (7H, m), 4.38–4.79 (3H, m), 6.76 (1H, dd,  $J=7.6, 4.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=7.6, 1.7\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, dd,  $J=4.7, 1.7\text{ Hz}$ )。

(3) 上記化合物 1.42 g を酢酸エチル 7.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 7.5 mL を加え、室温下 12 時間攪拌した。析出した固体を濾



取することにより表題化合物 1.00 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.26–2.40 (1H, m), 2.93–3.18 (3H, m), 3.2–4.8 (16H, m), 7.09 (1H, dd,  $J=7.7, 4.8$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=7.7, 1.9$ ), 8.49 (1H, dd,  $J=4.8, 1.9$ ), 9.16 (1H, brs), 11.02 (1H, brs), 12.7 (1H, brs).

#### 実施例 210

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-クロロ-2-ビリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ピペラジン 20.0 g を 140°C で加熱融解し、2, 3-ジクロロビリジン 3.42 g を加え、120°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(3-クロロ-2-ビリジル)ピペラジン 4.68 g を茶褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物 0.712 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-クロロ-2-ビリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.41 g を白色固体として得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.84–1.99 (1H, m), 2.40–2.51 (1H, m), 2.53–2.73 (4H, m), 2.79–3.18 (3H, m), 3.28–3.45 (5H, m), 3.58–4.12 (3H, m), 4.38–4.78 (3H, m), 6.84 (1H, dd,  $J=7.7, 4.7\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=7.7, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, dd,  $J=4.7, 1.5\text{ Hz}$ )。

(3) 上記化合物 1.40 g をエタノール 4 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 4 mL を加え、室温下 14 時間攪拌した。析出した固体を濾取す

ることにより表題化合物 1. 14 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.30–2.43 (1H, m), 2.95–3.18 (3H, m), 3.2–4.2 (13H, m), 4.45–4.80 (3H, m), 7.12 (1H, dd,  $J=7.8, 4.7\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, dd,  $J=4.7, 1.5\text{ Hz}$ ), 9.16 (1H, brs), 10.96 (1H, brs), 12.55 (1H, brs).

#### 実施例 211

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 6-クロロニコチン酸エチル 1.12 g を DMF 30 mL に溶解し、1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 1.24 g と炭酸カリウム 1.00 g を加え、80°C にて 18 時間攪拌した。反応液に水 100 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をジクロロメタン 10 mL に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 5 mL を加え、2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水 50 mL を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(5-エトキシカルボニル-2-ピリジル)ピペラジン 1.17 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 1.17 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.47 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 2.07 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 1.06 g を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 1.06 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.23-2.43 (1H, m), 2.92-4.90 (19H, m), 4.28 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=9.1, 2.3\text{Hz}$ ), 8.69 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 9.13 (1H, brs), 10.91 (1H, brs), 12.58 (1H, brs).

#### 実施例212

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-カルボキシ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン・3塩酸塩の合成

3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン・3塩酸塩 [実施例211(2)の生成物] 1.00gに6mol/L塩酸を加え、2時間還流した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をHPLCにて精製した。このものを4mol/L塩酸-1, 4-ジオキサンにて塩酸塩とすることにより表題化合物158mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.21-2.41 (1H, m), 2.90-4.90 (19H, m), 7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, dd,  $J=9.0, 2.2\text{Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 9.12 (1H, brs), 10.80 (1H, brs), 12.50 (1H, brs).

#### 実施例213

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-カルバモイル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン・3塩酸塩の合成

(1) 6-クロロニコチンアミド5.00g及びピペラジン27.6gを用い、実施例196(1)と同様の手法で100℃にて反応することにより1-(5-

カルバモイル-2-ビリジル) ビペラジン 0.41 g を黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 370 mg 及び参考例 12 の表題化合物 450 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- {(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルバモイル-2-ビリジル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 350 mg を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 347 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 332 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.81-2.01 (1H, m), 2.93-4.10 (14H, m), 4.28-4.75 (5H, m), 7.08 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.26 (1H, brs), 7.91 (1H, brs), 8.10 (1H, dd,  $J=9.0, 2.3$  Hz), 8.66 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 9.12 (1H, brs), 10.87 (1H, brs), 12.51 (1H, brs).

#### 実施例 214

3- {(2S, 4R)-4-[4-(5-シアノ-2-ビリジル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 11 の表題化合物 1.74 g 及びトリエチルアミン 1.0 mL をジクロロメタン 35 mL に溶解し、氷冷下メタンスルホニルクロリド 0.49 mL を滴下し、3時間攪拌した。反応液に氷水を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 3- {(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 2.03 g を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 1.10 g 及び 1-(5-シアノ-2-ビリジル) ビペラジン 1.12 g を 1-メチル-2-ピロリドン 20 mL に溶解し、90°C にて 12 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮

し、残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製することにより3-{(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン170mgを得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 2.07-2.20 (2H, m), 2.45-2.65 (4H, m), 3.00-3.40 (4H, m), 3.57-3.79 (5H, m), 3.81-4.00 (2H, m), 4.45-4.83 (3H, m), 6.59 (1H, d, J=9.3Hz), 7.61 (1H, dd, J=9.3, 1.9Hz), 8.40 (1H, d, J=1.9Hz)。

(3) 上記化合物150mgをテトラヒドロフラン40mLに懸濁させ、4mol/L塩酸-酢酸エチル40mLを加え、55℃で5時間攪拌した。放冷後、析出した固体を濾取することにより表題化合物130mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.26-2.45 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.01-3.27 (3H, m), 3.28-3.94 (8H, m), 3.95-4.15 (3H, m), 4.38-4.77 (3H, m), 4.84-5.01 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=9.3Hz), 8.00 (1H, dd, J=9.3, 2.1Hz), 8.58 (1H, d, J=2.1Hz), 9.22 (1H, brs)。

#### 実施例215

(3) 3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ピペラジン40gを140℃で加熱融解し、2, 3-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリジン10gを加え、120℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)ピペラジン12.8gを褐色固体として得た。

(2) 上記化合物0.956g及び参考例12の表題化合物0.901gを用い

、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.64gを白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.83-1.98 (1H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.52-2.70 (4H, m), 2.78-3.19 (3H, m), 3.33 (1H, t, J=10.1Hz), 3.47-4.13 (7H, m), 4.37-4.81 (3H, m), 7.75 (1H, s), 8.38 (1H, s)。

(3) 上記化合物1.64gをエタノール4mLに溶解し、4.1mol/L塩酸-エタノール4mLを加え、室温下5日間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物1.20gを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.30-2.47 (1H, m), 2.92-4.2 (16H, m), 4.45-4.78 (3H, m), 8.31 (1H, d, J=1.9Hz), 8.63 (1H, d, J=1.9Hz), 9.15 (1H, brs), 10.77 (1H, brs), 12.6 (1H, brs)。

#### 実施例216

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-クロロ-5-エトキシカルボニル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 5, 6-ジクロロニコチン酸4.90gをエタノール40mLを溶解し、氷冷下塩化チオニル2.0mLを加え、1.5時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより5, 6-ジクロロニコチン酸エチル4.85gを白色固体として得た。

(2) ピペラジン19.0gを140℃で加熱融解させ、上記化合物4.80gを加え、120℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し

た。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより1-(3-クロロ-5-エトキシカルボニル-2-ビリジル)ピペラジン5.64gを茶褐色固体として得た。

(3) 上記化合物5.12g及び参考例12の表題化合物4.75gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-クロロ-5-エトキシカルボニル-2-ビリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン7.53gを白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (3H, t, J=7.1Hz), 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.83-1.98 (1H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.53-2.73 (4H, m), 2.78-3.20 (3H, m), 3.33 (1H, t, J=10.3Hz), 3.45-4.13 (7H, m), 4.36 (2H, q, J=7.1Hz), 4.32-4.78 (3H, m), 8.11 (1H, d, J=1.8Hz), 8.74 (1H, d, J=1.8Hz)。

(4) 上記化合物1.00gをジクロロエタン10mLに溶解し、トリフルオロ酢酸5mLを加え、室温下3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル10mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2.25mLを加え、室温下1時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物0.82gを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 2.26-2.40 (1H, m), 2.93-3.18 (3H, m), 3.25-4.15 (13H, m), 4.32 (2H, q, J=7.1Hz), 4.4-4.78 (3H, m), 8.19 (1H, d, J=2.0Hz), 8.73 (1H, d, J=2.0Hz), 9.16 (1H, brs), 10.78 (1H, brs), 12.5 (1H, brs)。

#### 実施例217

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-カルボキシ-3-クロロ-2-ビリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリ

## ジン・3塩酸塩の合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-クロロ-5-エトキシカルボニル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例216(3)の生成物] 6.49gをエタノール30mLに溶解し、水酸化リチウム0.59gの水溶液30mLを加え、室温下19時間攪拌した。エタノールを減圧下で留去し、濃縮液を酢酸エチルで洗浄し、1mol/L塩酸を加えた。析出した固体を濾取することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルボキシ-3-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン2.64gを白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.33 (4.5H, s), 1.41 (4.5H, s), 1.97-2.15 (1H, m), 2.77-2.87 (1H, m), 2.95-4.25 (15H, m), 4.40-4.76 (3H, m), 8.16 (1H, d, J=2.0Hz), 8.71 (1H, d, J=2.0Hz), 11.40 (1H, brs)。

(2) 上記化合物500mgを用い、実施例216(4)と同様の手法により表題化合物437mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.27-2.42 (1H, m), 2.94-3.18 (3H, m), 3.2-4.8 (16H, m), 8.17 (1H, d, J=2.0Hz), 8.71 (1H, d, J=2.0Hz), 9.16 (1H, brs), 10.95 (1H, brs), 12.60 (1H, brs)

## 実施例218

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-カルバモイル-3-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルボキシ-3-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例217(1)の生成物]



] 2.63 gと塩化アンモニウム0.54 gをDMF 30 mLに溶解し、N-メチルモルホリン1.1 mL、HOBt 1.53 g及びEDCの塩酸塩1.15 gを順次加え、室温下4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルバモイル-3-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン2.50 gを白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5H, s), 1.45 (4.5H, s), 1.84-1.98 (1H, m), 2.39-2.52 (1H, m), 2.53-2.73 (4H, m), 2.78-3.18 (3H, m), 3.34 (1H, t, J=10.0 Hz), 3.45-4.13 (7H, m), 4.38-4.78 (3H, m), 5.87 (1H, brs), 6.17 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.56 (1H, d, J=2.0 Hz)。

(2) 上記化合物683 mgをエタノール2 mLに溶解し、4.1 mol/L塩酸-エタノール2 mLを加え、室温下22時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物616 mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.26-2.42 (1H, m), 2.92-4.3 (16H, m), 4.46-4.78 (3H, m), 7.56 (1H, brs), 8.12 (1H, brs), 8.26 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.15 (1H, brs), 10.83 (1H, brs), 12.52 (1H, brs)。

#### 実施例 219

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-クロロ-5-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン

#### 3塩酸塩の合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルバモイル-3-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-

ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例 218 (1) の生成物] 1000 mg とイミダゾール 195 mg をピリジン 10 mL に溶解し、氷冷下オキシ塩化リン 0.35 mL を加え、室温下 13 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-クロロ-5-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 628 mg を白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5H, s), 1.45 (4.5H, s), 1.83-1.98 (1H, m), 2.38-2.47 (5H, m), 2.80-3.20 (3H, m), 3.33 (1H, t, J=10.0 Hz), 3.53-4.13 (7H, m), 4.37-4.82 (3H, m), 7.73 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.37 (1H, d, J=1.9 Hz)。

(2) 上記化合物 622 mg を酢酸エチル 1.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.5 mL を加え、室温下 14 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して白色固体を得た。そのものを酢酸エチル 6 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 0.9 mL を加え、室温下 1 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 388 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.10-2.26 (1H, m), 2.90-4.2 (16H, m), 4.47-4.78 (3H, m), 8.41 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.69 (1H, d, J=1.9 Hz), 9.13 (1H, brs), 10.81 (1H, brs), 12.57 (1H, brs)。

#### 実施例 220

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3, 5-ジクロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩

# 酸塩の合成

(1) ピペラジン 24.0 g を 140℃ で加熱融解し、2, 3, 5-トリクロロピリジン 5.00 g を加え、120℃ で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(3, 5-ジクロロ-2-ピリジル) ピペラジン 6.43 g を褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.832 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3, 5-ジクロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.35 g を白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.82-1.98 (1H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.53-2.73 (4H, m), 2.78-3.22 (3H, m), 3.28-3.44 (5H, m), 3.62-4.14 (3H, m), 4.38-4.80 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.12 (1H, d, J=2.2 Hz)。

(3) 上記化合物 1.34 g をエタノール 3.5 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 3.5 mL を加え、室温下 15 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.10 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.20-2.38 (1H, m), 2.90-4.15 (16H, m), 4.46-4.78 (3H, m), 8.15 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.73 (1H, d, J=2.3 Hz), 9.13 (1H, br s), 10.84 (1H, br s), 12.55 (1H, br s)。

## 実施例 221

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩

# 酸塩の合成

(1) 1-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル) ピペラジン 0.766 g 及び参

考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 1.53 g を白色固体として得た:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.82-1.98 (1H, m), 2.40-2.52 (1H, m), 2.55-2.72 (4H, m), 2.83-3.21 (3H, m), 3.28-3.45 (5H, m), 3.62-4.14 (3H, m), 4.38-4.81 (3H, m), 8.33 (2H, s)。

(2) 上記化合物 1.53 g を酢酸エチル 7.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 7.5 mL を加え、室温下 13 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.64 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.27-2.43 (1H, m), 2.95-4.2 (16H, m), 4.45-4.78 (3H, m), 8.52 (2H, s), 9.14 (1H, brs), 10.97 (1H, brs), 12.6 (1H, brs)。

#### 実施例 222

3- { (2S, 4S) -4-[4-(3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 5.02 g を DMF 90 mL に溶解し、室温にてジケテン 2.50 mL を加え、1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより 1-アセトアセチル-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 6.26 g を淡褐色粉末として得た。

(2) 上記化合物 6.24 g をエタノール 500 mL に溶解し、室温にてフェニルヒドラジン 2.27 mL とメタンスルホン酸 350  $\mu\text{L}$  を加え、14 時間攪拌

した。反応液にピリジン 6 mL を加え、溶媒を減圧下で留去した。残渣をピリジン 250 mL に溶解し、室温にてオキシ塩化リン 5.0 mL を加え、20 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に希塩酸を加えて pH を 3 とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾリル)ピペラジン 935 mg を油状物として得た。

(3) 上記化合物 935 mg をジクロロメタン 10 mL に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 5 mL を加えて 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に水 50 mL を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で留去することにより 1-(3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾリル)ピペラジン 584 mg を褐色粉末として得た。

(4) 上記化合物 584 mg 及び参考例 12 の表題化合物 604 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 846 mg を淡黄色粉末として得た。

(5) 上記化合物 844 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 751 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.17 (3H, s), 2.18-2.38 (1H, m), 2.90-4.10 (16H, m), 4.46-4.74 (3H, m), 5.93 (1H, s), 7.31 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.79 (2H, m), 9.09 (1H, brs), 10.91 (1H, brs), 12.40 (1H, brs).

#### 実施例 223

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-tert-ブチル-3-メチル-5-ピラゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-

## チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-アセトアセチル-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン〔実施例222(1)の生成物〕3.92gをエタノール300mLに溶解し、室温にてtert-ブチルヒドラジン塩酸塩1.81gとモレキュラーシーブス3A10gを加え、15時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をピリジン200mLに溶解し、室温にてオキシ塩化リン3.0mLを加えて24時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に希塩酸を加えてpHを3とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-tert-ブチル-3-メチル-5-ピラゾリル)ピペラジン886mgを油状物として得た。

(2) 上記化合物880mgを用い、実施例222(3)と同様の手法により1-(3-メチル-1-tert-ブチル-5-ピラゾリル)ピペラジン607mgを淡黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物0.607g及び参考例12の表題化合物0.781gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-メチル-1-tert-ブチル-5-ピラゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.17gを白色粉末として得た。

(4) 上記化合物1.17gを用い、実施例133(2)と同様の手法により表題化合物0.902gを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.56 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.27-2.47 (1H, m), 2.90-4.20 (16H, m), 4.48-4.78 (3H, m), 6.00 (1H, s), 9.12 (1H, brs), 11.12 (1H, brs), 12.49 (1H, brs)。

## 実施例224

3-[(2S, 4S)-4-[4-(1-フェニル-2-イミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニルピペラジン5.00gをアセトン50mLに溶解し、氷冷下イソチオシアン酸フェニル2.9mLを加え、室温下で1時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより1-(アニリノカルボチオイル)-4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン5.08gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物5.07gをメタノール100mLとジクロロメタン20mLに溶解し、ヨウ化メチル1.4mLを加え、室温下で17時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-[(メチルチオ)フェニルイミノメチル]ピペラジン5.71gを微黄色油状物として得た。

(3) 上記化合物3.00g及びアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール1.8mLをピリジン15mLに溶解し、100℃で2日間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣を2mol/L塩酸30mLに溶解し、100℃で2時間加熱した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(1-フェニル-2-イミダゾリル)ピペラジン1.16gを褐色油状物として得た。

(4) 上記化合物1.16gをメタノール30mLに溶解し、10%パラジウム/炭素232mgの存在下、1気圧の水素下室温にて20時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより1-(1-フェニル-2-イミダゾリル)ピペラジン0.742gを白色固体として得た。

(5) 上記化合物0.740g及び参考例12の表題化合物0.901gを用い

、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-フェニル-2-イミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.30gを白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.75-1.92 (1H, m), 2.36-2.57 (5H, m), 2.74-2.89 (1H, m), 2.93-3.17 (6H, m), 3.25 (1H, t, J=10.0Hz), 3.60-4.08 (3H, m), 4.34-4.77 (3H, m), 6.83-6.88 (2H, m), 7.34 (1H, t, J=7.1Hz), 7.43-7.54 (4H, m)。

(6) 上記化合物1.30gをエタノール3mLに溶解し、4.1mol/L塩酸-エタノール3mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物1.15gを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.10-2.26 (1H, m), 2.83-4.05 (16H, m), 4.43-4.77 (3H, m), 7.48 (1H, d, J=2.3Hz), 7.53 (1H, d, J=2.3Hz), 7.54-7.72 (5H, m), 9.07 (1H, brs), 10.98 (1H, brs)。

#### 実施例225

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-メチル-1-フェニル-2-イミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-[(メチルチオ)フェニルイミノメチル]ピペラジン[実施例224(2)の生成物]2.70g及びプロパルギルアミン2.3mLを1-ブタノール25mLに溶解し、p-トルエンスルホン酸-水和物156mgを加え、20時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグ



ラフィーで精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-メチル-1-フェニル-2-イミダゾリル)ピペラジン1.82gを褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物1.16gを用い、実施例224(4)と同様の手法により1-(5-メチル-1-フェニル-2-イミダゾリル)ピペラジン1.23gを褐色固体として得た。

(3) 上記化合物0.800g及び参考例12の表題化合物0.901gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-メチル-1-フェニル-2-イミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.20gを白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (4.5H, s), 1.43 (4.5H, s), 1.75-1.88 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.28-2.46 (5H, m), 2.68-2.83 (1H, m), 2.90-3.16 (6H, m), 3.22 (1H, t, J = 10.1 Hz), 3.57-4.07 (3H, m), 4.32-4.75 (3H, m), 6.57 (1H, s), 7.27-7.53 (5H, m)。

(4) 上記化合物1.19gをエタノール3mLに溶解し、4.1mol/L塩酸-エタノール3mLを加え、室温下13時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物0.913gを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.00-2.18 (1H, m), 2.79-3.93 (16H, m), 4.42-4.76 (3H, m), 7.23 (1H, s), 7.58-7.72 (5H, m), 9.02 (1H, brs), 10.86 (1H, brs), 14.01 (1H, brs)。

#### 実施例226

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-フェニル-2-チアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) フェナシルブロマイド4gをアセトニトリル30mLに溶解し、イソチア

ン酸ナトリウム 1.8 g を攪拌下室温で加えた。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を減圧下で留去することにより 2-イソシアナトアセトフェノン 3.53 g を白色結晶として得た。

(2) ピペラジン 3.8 g をエタノール 40 mL に溶解し、上記化合物 3.53 g の酢酸エチル 10 mL 溶液を加え、70°C で 1 時間加熱した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 4-フェニル-2-(1-ピペラジニル)チアゾール 2.38 g を黄色油状物として得た。

(3) 上記化合物 0.810 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-フェニル-2-チアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.59 g を淡黄色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5 H, s), 1.46 (4.5 H, s), 1.84-1.98 (1 H, m), 2.40-2.72 (5 H, m), 2.80-3.18 (3 H, m), 3.34 (1 H, t, J=9.9 Hz), 3.49-4.15 (7 H, m), 4.38-4.80 (3 H, m), 6.78 (1 H, s), 7.26-7.46 (13 H, m), 7.83 (2 H, d, J=7.1 Hz)。

(4) 上記化合物 1.59 g をエタノール 6 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 6 mL を加え、室温下 12 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.41 g を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.27-2.42 (1 H, m), 2.95-3.18 (3 H, m), 3.37-4.18 (16 H, m), 4.47-4.78 (3 H, m), 7.30 (1 H, t, J=7.3 Hz), 7.37-7.45 (3 H, s), 7.87 (2 H, d, J=7.1 Hz), 9.17 (1 H, brs), 10.93 (1 H, brs)。

## 実施例 2 2 7

3-((2S, 4S)-4-{4-[4-(4-シアノフェニル)-2-チアゾリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-アセチルベンゾニトリル 4.35 g をクロロホルム 40 mL に溶解し、臭素 1.7 mL のクロロホルム 10 mL 溶液を滴下し、室温で攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリル 40 mL に溶解し、イソチアン酸ナトリウム 2.4 g を加え、室温で攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 4-(2-イソシアナトアセチル)ベンゾニトリル 4.39 g を黄色結晶として得た。

(2) 上記化合物 4.39 g 及びピペラジン 4.15 g をエタノール 70 mL に溶解し、80℃で1時間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1-[4-(4-シアノフェニル)-2-チアゾリル]ピペラジン 1.83 g を黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 0.892 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[4-(4-シアノフェニル)-2-チアゾリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 1.40 g を褐色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.83-1.98 (1H, m), 2.38-2.75 (5H, m), 2.82-3.22 (3H, m), 3.34 (1H, t, J=9.9 Hz), 3.48-4.15 (7H, m), 4.38-4.81 (3H, m), 6.93 (1H, s), 7.65 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.34 (2H, d, J=8.3 Hz)。

(4) 上記化合物 1.39 g を酢酸エチル 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-

酢酸エチル 6 mL を加え、室温下 4 日間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 1.23 g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.24–2.38 (1H, m), 2.94–3.18 (3H, m), 3.35–4.14 (16H, m), 4.46–4.78 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.87 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.07 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 9.16 (1H, brs), 10.83 (1H, brs).

#### 実施例 228

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 5-クロロ-1-フェニル-1H-テトラゾール 2.10 g 及びピペラジン 10.0 g を用い、実施例 196 (1) と同様の手法で 100°C にて反応することにより 1-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペラジン 2.67 g を淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 0.59 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.696 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 1.19 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.19 g を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 0.863 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.02–2.22 (1H, m), 2.80–3.95 (16H, m), 4.45–4.73 (3H, m), 7.57–7.73 (5H, m), 9.04 (1H, brs), 10.61 (1H, brs).

#### 実施例 229

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-シクロヘキシル-1H-テトラゾール

ー5-イル)ー1-ピペラジニル]ー2-ピロリジニルカルボニル}ー1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニルピペラジン 2.07 g をジクロロメタン 50 mL に溶解し、室温にてシクロヘキシルイソシアネート 1.20 mL を加え、1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をテトラヒドロフラン 100 mL に溶解し、オキシ塩化リン 8.8 mL を加え、18 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 0.5 mol/L のトリアゾールのアセトニトリル溶液 100 mL を加え、室温にて 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノール 100 mL に溶解し、アジ化ナトリウム 6.50 g の水溶液 20 mL を加え、70°C にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(1-シクロヘキシル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペラジン 390 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 388 mg をエタノール 10 mL と酢酸エチル 10 mL に溶解し、10%パラジウム/炭素 140 mg の存在下、1 気圧の水素下にて 2 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより 1-(1-シクロヘキシル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペラジン 248 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 248 mg 及び参考例 12 の表題化合物 290 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-シクロヘキシル-1H-テトラゾール-5-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}ー1, 3-チアゾリジン 502 mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 502 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 302 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.20-1.34 (1H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 1.64-1.88 (5H, m), 1.97-2.03 (2H, m), 2.12-2.32 (1H, m), 2.90-4.05 (16H, m), 4.25 (1H, m), 4.48-4.75 (3H, m), 9.10 (1H, brs), 10.67 (1H, brs).

#### 実施例230

3- {(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2-クロロベンズイミダゾール0.500g及びピペラジン8.47gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-(2-ベンズイミダゾリル)ピペラジン0.086gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物86mg及び参考例12の表題化合物128mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3- {(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン203mgを白色固体として得た。

(3) 上記化合物203mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物94mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.72-2.16 (1H, m), 2.65-4.30 (16H, m), 4.40-4.80 (3H, m), 7.18-7.33 (2H, m), 7.36-7.51 (2H, m), 8.95 (1H, brs), 9.70 (1H, brs), 10.50 (1H, brs), 13.71 (2H, brs).

#### 実施例231

3- {(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-アミノ-3-ニトロベンゾニトリル 25 g をメタノール 200 mL とテトラヒドロフラン 200 mL に溶解し、10%パラジウム/炭素 3.0 g の存在下、1気圧の水素下にて20時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより3,4-ジアミノベンゾニトリル 20 g を茶褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 2.60 g を DMF 20 mL とピリジン 2 mL に溶解し、トリホスゲン 2.12 g のテトラヒドロフラン 20 mL 溶液を氷冷下で滴下し、室温にて18時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣に酢酸エチルを加え、析出した固体を濾取することにより2-ヒドロキシベンズイミダゾール-5-カルボニトリル 896 mg を紫色固体として得た。

(3) 上記化合物 894 mg をオキシ塩化リン 12 mL に溶解し、3時間加熱還流した。反応液に氷を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより2-クロロベンズイミダゾール-5-カルボニトリル 322 mg を白色粉末として得た。

(4) 実施例 199 (3) の生成物 345 mg を N-メチル-2-ピロリドン 6 mL に溶解し、上記化合物 182 mg と N, N-ジイソプロピルエチルアミン 180  $\mu$ L を加え 100°C にて 17 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣を HPLC にて精製することにより 3-{(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 250 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 200 mg を用い、実施例 199 (5) と同様の手法により表題化合物 50 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.89-2.09 (1H, m), 2.78-4.20 (16H, m), 4.47-4.82 (3H, m),

7.51 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.81 (1H, s), 8.97 (1H, brs), 10.28 (1H, brs).

### 実施例 232

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3臭化水素塩の合成

(1) 4-トリフルオロメチル-2-ニトロアニリン 25.0 g を用い、実施例 231 (1) と同様の手法により 4-トリフルオロメチル-1, 2-フェニレンジアミン 21.3 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 10.2 g を実施例 231 (2) と同様の手法を用い、反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより 5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシベンズイミダゾール 3.28 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 3.27 g を用い、実施例 231 (3) と同様の手法により 2-クロロ-5-トリフルオロメチルベンズイミダゾール 2.48 g を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 226 mg と実施例 199 (3) の生成物 345 mg を用い、実施例 231 (4) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 192 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 190 mg に 30% 臭化水素-酢酸溶液 10 mL を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄することにより表題化合物 101 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.76 1.96 (1H, m), 2.75-4.80 (16H, m), 4.46-4.74 (3H, m), 7.60 (2H, s), 7.67 (1H, s), 8.96 (1H, brs), 9.



5.9 (1H, brs), 13.02 (1H, brs).

### 実施例 233

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン

#### ・3臭化水素塩の合成

(1) 4-フルオロ-2-ニトロアニリン 25.0 g を用い、実施例 231 (1) と同様の手法により 4-フルオロ-1, 2-フェニレンジアミン 20.1 g を茶褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 10.0 g を実施例 231 (2) と同様の手法を用い、反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより 5-フルオロ-2-ヒドロキシベンズイミダゾール 2.14 g を褐色固体として得た。

(3) 上記化合物 2.13 g を用い、実施例 231 (3) と同様の手法により 2-クロロ-5-フルオロベンズイミダゾール 1.44 g を褐色固体として得た。

(4) 上記化合物 174 mg と実施例 199 (3) の生成物 345 mg を用い、実施例 231 (4) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 66 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 66 mg を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により 表題化合物 20 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.77-1.97 (1H, m), 2.88-4.20 (16H, m), 4.46-4.76 (3H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.32 (1H, dd,  $J=8.5, 2.2$  Hz), 7.44 (1H, dd,  $J=8.7, 4.5$  Hz), 8.97 (1H, brs), 9.61 (1H, brs), 13.16 (1H, brs).

### 実施例 234

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-クロロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・

### 3 臭化水素塩の合成

(1) 2-クロロベンズイミダゾール 1.05 g を DMF 10 mL に溶解し、N-クロロスクシンイミド 1.01 g を加え、60℃にて30分間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより2,5-ジクロロベンズイミダゾール 0.480 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 191 mg と実施例 199 (3) の生成物 345 mg を用い、実施例 231 (4) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) - 1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-(5-クロロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 122 mg を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 110 mg を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により表題化合物 56 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.76-1.96 (1H, m), 2.70-4.87 (16H, m), 4.46-4.74 (3H, m), 7.32 (1H, dd,  $J=8.5, 1.7$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.96 (1H, brs), 9.59 (1H, brs), 13.15 (1H, brs).

### 実施例 235

3- { (2S, 4S) - 4-[4-(5-ニトロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン

### 3 塩酸塩の合成

(1) 4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン 9.12 g を実施例 231 (2) と同様の手法を用い、反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより5-ニトロ-2-ヒドロキシキソベンズイミダゾール 5.69 g を黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 5.69 g を用い、実施例 231 (3) と同様の手法により2-クロロ-5-ニトロベンズイミダゾール 2.41 g を黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 1.00 g およびピペラジン 4.70 g を用い、実施例 196

(1)と同様の手法で100℃にて反応することにより1-(5-ニトロ-2-ベンズイミダゾリル)ピペラジン0.16gを橙色固体として得た。

(4)上記化合物160mg及び参考例12の表題化合物162mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-ニトロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン17.2mgを黄色固体として得た。

(5)上記化合物172mgを用い、実施例133(2)と同様の手法により表題化合物138mgを黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.08-2.24 (1H, m), 2.78-4.03 (16H, m), 4.48-4.75 (3H, m), 7.52 (2H, d, J=8.6Hz), 8.11 (2H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 8.12 (1H, d, J=2.0Hz), 9.06 (1H, br s), 10.59 (1H, br s).

#### 実施例236

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1)水素化ナトリウム(60%含有)0.288gをDMF10mLに懸濁し、2-クロロベンズイミダゾール1gを加えた。室温にて30分間攪拌後、ヨウ化メチル0.61mLを加えた。室温で1時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、減圧下で濃縮することにより2-クロロ-1-メチルベンズイミダゾール0.928gを白色粉末として得た。

(2)上記化合物0.928g及びピペラジン9.60gを用い、実施例189

(1)と同様の手法により1-(1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペラジン1.18gを淡黄色固体として得た。

(3)上記化合物476mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実

施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン947mgを白色固体として得た。

(4) 上記化合物857mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物532mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.19-2.38 (1H, m), 2.89-3.20 (3H, m), 3.30-4.30 (13H, m), 3.79 (3H, s), 4.42-4.85 (3H, m), 7.34-7.47 (2H, m), 7.53-7.63 (1H, m), 7.64-7.76 (1H, m), 9.15 (1H, brs), 11.08 (1H, brs).

#### 実施例237

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-トリフルオロメチル-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-フルオロ-3-ニトロベンゾトリフロリド25gをエタノール50mLに溶解し、30%メチルアミン-エタノール溶液97.9gを氷冷下ゆっくり滴下し、室温にて40分間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより4-メチルアミノ-3-ニトロベンゾトリフロリド25.5gを黄色結晶として得た。

(2) 上記化合物25.3gを用い、実施例231(1)と同様の手法により4-トリフルオロメチル-N1-メチル-1, 2-フェニレンジアミン21.9gを淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物21.9gを実施例231(2)と同様の手法で反応を行い、反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ-1-メチルベンズイミダゾール23.8gを白色固体として得た。

(4) 上記化合物10.1gを用い、実施例231(3)と同様の手法により2

ークロロ-5-トリフルオロメチル-1-メチルベンズイミダゾール10.5gを白色固体として得た。

(5) 上記化合物5.07g及びピペラジン18.6gを用い、実施例196(1)と同様の手法で100℃にて反応することにより1-(5-トリフルオロメチル-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペラジン4.87gを白色固体として得た。

(6) 上記化合物485mg及び参考例12の表題化合物518mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン978mgを白色粉末として得た。

(7) 上記化合物978mgを用い、実施例133(2)と同様の手法により表題化合物483mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.23-2.43 (1H, m), 2.97-4.15 (16H, m), 3.76 (3H, s), 4.49-4.77 (3H, m), 7.61 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, s), 9.14 (1H, brs), 10.94 (1H, brs).

#### 実施例238

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 2, 5-ジフルオロニトロベンゼン25.4gを用い、実施例237(1)と同様の手法により5-フルオロ-2-(メチルアミノ)ニトロベンゼン27.2gを橙色固体として得た。

(2) 上記化合物27.2gを用い、実施例231(1)と同様の手法により4-フルオロ-N1-メチル-1, 2-フェニレンジアミン20.9gを橙色固体として得た。

(3) 上記化合物 18.1 g を用い、実施例 231 (2) と同様の手法により 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチルベンズイミダゾール 0.682 g を淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物 675 mg を用い、実施例 231 (3) と同様の手法により 2-クロロ-5-フルオロ-1-メチルベンズイミダゾール 647 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 0.633 g 及びピペラジン 3.2 g を用い、実施例 196 (1) と同様の手法で 100℃ にて反応することにより 1-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル) ピペラジン 0.77 g を淡黄色固体として得た。

(6) 上記化合物 0.76 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.80 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.40 g を白色粉末として得た。

(7) 上記化合物 1.40 g を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により 表題化合物 0.676 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.20-2.40 (1H, m), 2.85-4.14 (16H, m), 3.76 (3H, s), 4.49-4.76 (3H, m), 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J=8.6, 2.1 Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.7, 4.3 Hz), 9.13 (1H, brs), 11.03 (1H, brs).

#### 実施例 239

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・  
2 塩酸塩の合成

(1) 3-アミノ-4-シアノフェノール 6.71 g をピリジン 100 mL に溶解し、エチルキサントゲン酸カリウム 8.82 g を加え、2 時間加熱還流した。

放冷後、反応液を氷水200 mLに加え、さらに濃塩酸40 mLを加え、析出した固体を濾取することにより5-シアノ-2-メスカプトベンズオキサゾール5.62 gを灰色粉末として得た。

(2) 上記化合物5 g及びDMF 2滴を塩化チオニル20 mLに加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮することにより2-クロロ-5-シアノベンズオキサゾール5.06 gを得た。

(3) ピペラジン4.29 gをDMF 40 mLに溶解し、上記化合物2.96 gを加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液に1 mol/L塩酸を加え、水層を分け取り、水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより1-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)ピペラジン0.933 gを淡黄色粉末として得た。

(4) 上記化合物502 mg及び参考例12の表題化合物601 mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン428 mgを白色粉末として得た。

(5) 上記化合物424 mgをクロロホルム10 mLに溶解し、5 mol/L塩酸-酢酸エチル5 mLを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノールで洗浄することにより表題化合物302 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.94-2.26 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.00-4.30 (15H, m), 4.45-4.78 (3H, m), 7.56 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 9.05 (1H, brs), 10.43 (1H, brs).

#### 実施例240

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)-1-

ービペラジニル]ー2ーピロリジニルカルボニル}ー1, 3ーチアゾリジン・2

#### 塩酸塩の合成

(1) 2ーブロモー5ーニトロアニリン10 gをNーメチルー2ーピロリドン50 mLに溶解し、エチルキサントゲン酸カリウム14.8 gを加え、140℃で加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水300 mL及び濃塩酸10 mLを加え、析出した固体を濾取した。このものを1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液80 mLに溶解し、クロロホルムで洗浄後、1 mol/L塩酸を加え、析出した固体を濾取することにより2ーメルカプトー5ーニトロベンゾチアゾール8.43 gを橙色粉末として得た。

(2) 水素化ナトリウム(60%含有)1.05 gをDMF 50 mLに懸濁させ、氷冷下で上記化合物8.43 gを加えた。30分間攪拌後、氷冷下でヨウ化メチル2.72 mLを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した(不溶物は濾過にて除去した)。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、減圧下で濃縮することにより2ーメチルチオー5ーニトロベンゾチアゾール4.82 gを淡褐色粉末として得た。

(3) 上記化合物3.33 gをエタノール70 mLに溶解し、塩化すず(II) 14.0 gを加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した(不溶物は濾過にて除去した)。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、減圧下で濃縮することにより5ーアミノー2ーメチルチオベンゾチアゾール2.54 gを赤橙色固体として得た。

(4) 上記化合物2.54 gを水40 mLに懸濁させ、濃塩酸3.75 mLを加えた。そこに氷冷下で亜硝酸ナトリウム1.00 gの水10 mL溶液を滴下した。反応液を20分間攪拌後、5%炭酸カリウム水溶液20 mLを氷冷下滴下した。この反応液を、別途調製したシアン化銅2.35 gとシアン化カリウム3.44 gの水40 mL溶液中に氷冷下滴下した。氷冷下1時間攪拌後、50℃で10分間加熱攪拌した。反応液を水50 mLに加え、酢酸エチルで抽出した(不溶物は濾過にて除去した)。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮することにより5ーシアノー2ーメチルチオベンゾチアゾール1.96 gを得た。



(5) 上記化合物 0.645 g 及びピペラジン 8.08 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(5-シアノ-2-ベンゾチアゾリル) ピペラジン 0.601 g を褐色固体として得た。

(6) 上記化合物 601 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 649 mg を淡橙色粉末として得た。

(7) 上記化合物 649 mg を用い、実施例 239 (5) と同様の手法により表題化合物 500 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.04-2.28 (1H, m), 2.82-3.00 (1H, m), 3.00-4.30 (15H, m), 4.43-4.80 (3H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=8.2, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 9.08 (1H, brs), 10.51 (1H, brs).

#### 実施例 241

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2

#### 塩酸塩の合成

(1) 水素化ナトリウム (60% 含有) 6.15 g を DMF 120 mL に懸濁し、氷冷下 2-メルカプト-6-ニトロベンゾチアゾール 20 g を加えた。発泡が終了した後、ヨウ化メチル 26.4 mL を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水 800 mL を加え、析出した固体を濾取することにより 2-メチルチオ-6-ニトロベンゾチアゾール 21.2 g を淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 10 g 及び塩化すず (II) 41.9 g を用い、実施例 240 (3) と同様の手法により 6-アミノ-2-メチルチオベンゾチアゾール 7.75 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 2.59 g、亜硝酸ナトリウム 1.00 g、シアン化銅 2.3

5 g 及びシアン化カリウム 3.44 g を用いて、実施例 240 (4) と同様の手法により 6-シアノ-2-メルカプトベンゾチアゾール 2.22 g を褐色固体として得た。

(4) 上記化合物 2.04 g 及びピペラジン 8.82 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-シアノ-2-ベンゾチアゾリル) ピペラジン 2.02 mg を赤褐色固体として得た。

(5) 上記化合物 538 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 526 mg を橙色粉末として得た。

(6) 上記化合物 526 mg を用い、実施例 239 (5) と同様の手法により表題化合物 394 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.00-2.30 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.00-4.30 (15H, m), 4.42-4.80 (3H, m), 7.59 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 9.06 (1H, brs), 10.58 (1H, brs).

#### 実施例 242

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-アミノ-3-ブロモベンゾトリフロリド 2.40 g を N-メチル-2-ピロリドン 10 mL に溶解し、エチルキサントゲン酸カリウム 3.52 g を加え、160℃で3時間加熱攪拌した。反応液を水 300 mL に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下で濃縮することにより 6-トリフルオロメチル-2-メルカプトベンゾチアゾール 607 mg を橙色粉末として得た。

(2) 上記化合物 607 mg、水素化ナトリウム (60%含有) 155 mg 及びヨウ化メチル 241 mL を用い、実施例 236 (1) と同様の手法により 6-トリフルオロメチル-2-メチルチオベンゾチアゾール 665 mg を茶色固体として得た。

(3) 上記化合物 0.665 g 及びピペラジン 11.5 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾリル) ピペラジン 0.56 g を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 560 mg 及び参考例 12 の表題化合物 532 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 477 mg を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 477 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 403 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.05-2.33 (1H, m), 2.79-3.00 (1H, m), 3.00-3.29 (2H, m), 3.29-4.30 (13H, m), 4.45-4.80 (3H, m), 7.58-7.70 (2H, m), 8.34 (1H, s), 9.10 (1H, brs), 10.72 (1H, brs).

#### 実施例 243

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-メトキシ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・

#### 3 塩酸塩の合成

(1) 2-クロロ-6-メトキシベンゾチアゾール 1 g 及びピペラジン 8.63 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-メトキシベンゾチアゾリル) ピペラジン 1.22 g を淡褐色粉末として得た。

(5) 上記化合物 549 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブト

キシカルボニル-4-[4-(6-メトキシ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 420 mg を白色粉末として得た。

(6) 上記化合物 420 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 393 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.22-2.41 (1H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 3.25-4.20 (13H, m), 3.77 (3H, s), 4.42-4.81 (3H, m), 6.96 (1H, dd,  $J=8.9$ , 2.6 Hz), 7.47 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=2.6$  Hz) ..

#### 実施例 244

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-イソプロポキシ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-イソプロポキシアニリン 24.2 g を酢酸 300 mL に溶解し、臭素 8.25 mL と酢酸 80 mL の混合液を滴下した。室温にて 2 時間攪拌後、反応液を減圧下で濃縮した。残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液をチオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 2-ブromo-4-イソプロポキシアニリン 10.2 g を黒褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物 10.2 g を N-メチル-2-ピロリドン 50 mL に溶解し、エチルキサントゲン酸カリウム 14.2 g を加え、140°C で 6 時間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 50 mL を加え、クロロホルムで洗浄後、濃塩酸 30 mL を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより 6-イソプロポキシ-2-メルカプトベンゾチアゾール 12.6 g を黒褐色油状物として得た。

(3) 上記化合物 11.6 g 及び DMF 2 滴を塩化チオニル 30 mL に加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより2-クロロ-6-イソプロポキシベンゾチアゾール9.37gを黒色油状物として得た。

(4) 上記化合物9.37g及びピペラジン35.4gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-(6-イソプロポキシ-2-ベンゾチアゾリル)ピペラジン2.8gを黒色粉末として得た。

(5) 上記化合物1.25g及び参考例12の表題化合物0.901gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-イソプロポキシ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン0.993gを淡褐色粉末として得た。

(6) 上記化合物933mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物749mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.26 (6H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 2.20-2.40 (1H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 3.28-4.12 (14H, m), 4.39-4.80 (3H, m), 6.92 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 9.18 (1H, brs), 10.90 (1H, brs).

### 3.4.1 実施例245

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2

#### 塩酸塩の合成

(1) 2-メチルチオ-5-ニトロベンゾチアゾール [実施例240(2)の生成物] 1.5g及びピペラジン11.4gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-(5-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)ピペラジン1.55gを黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物581mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実

施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン507mgを黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物507mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物243mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.00-2.22 (1H, m), 2.79-3.00 (1H, m), 3.00-4.30 (15H, m), 4.42-4.80 (3H, m), 7.98 (1H, dd,  $J=8.7, 2.2\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 9.05 (1H, brs), 10.40 (1H, brs).

#### 実施例246

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2-クロロベンゾチアゾール10gに氷冷下濃硫酸50mLを加え、さらに氷冷下濃硝酸5mLを滴下した。氷冷下1時間攪拌し、反応液を氷水600mLに加え、析出した固体を濾取し、そのものをアセトンから再結晶することにより2-クロロ-6-ニトロベンゾチアゾール6.36gを淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物6.36g及びピペラジン25.8gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-(6-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)ピペラジン1.84gを黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物581mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により、3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン664mgを黄色粉末として得た。

(4) 上記化合物 588 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 495 mg を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.00–2.26 (1H, m), 2.83–3.00 (1H, m), 3.01–4.30 (1.5H, m), 4.43–4.80 (3H, m), 7.60 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.16 (1H, brs), 10.45 (1H, brs).

#### 実施例 247

3-[(2S, 4S)-4-[4-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 2-ブロモ-4-フルオロアニリン 25 g 及びエチルキサントゲン酸カリウム 42.2 g を用い、実施例 244 (2) と同様の手法により 6-フルオロ-2-メルカプトベンゾチアゾール 1.01 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 1.01 g、水素化ナトリウム (60% 含有) 0.24 g、及びヨウ化メチル 373 mL を用い、実施例 236 (1) と同様の手法により 6-フルオロ-2-メチルチオベンゾチアゾール 0.928 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 0.928 g 及びピペラジン 8.02 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル) ピペラジン 0.627 g を淡黄色油状物として得た。

(4) 上記化合物 627 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 535 mg を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 535 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 441 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.05–2.38 (1H, m), 2.82–4.30 (16H, m), 4.42–4.80 (3H, m), 7.17 (1H, td,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=9.0, 4.8\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 9.09 (1H, brs), 10.72 (1H, brs).

#### 実施例 248

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3

#### 塩酸塩の合成

(1) 5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾール 25 g、水素化ナトリウム (60%含有) 5.45 g 及びよウ化メチル 8.49 mL を用い、実施例 241 (1) と同様の手法により 5-クロロ-2-メチルチオベンゾチアゾール 26.7 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 10.8 g 及びピペラジン 43.1 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル) ピペラジン 10.9 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 558 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 834 mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 834 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により 表題化合物 735 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20–2.40 (1H, m), 2.89–3.20 (3H, m), 3.23–3.60 (4H, m), 3.60–4.85 (12H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 9.15 (1H, brs), 10.86 (1H, brs).



## 実施例 249

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-  
-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3  
塩酸塩の合成

(1) 2, 6-ジクロロベンゾチアゾール 1 g 及びピペラジン 8.44 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル) ピペラジン 1.24 g を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 558 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 740 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 647 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 603 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.22-2.42 (1H, m), 2.90-3.21 (3H, m), 3.30-4.20 (13H, m), 4.43-4.81 (3H, m), 7.36 (1H, dd,  $J=8.5, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 9.25 (1H, brs), 11.10 (1H, brs).

## 実施例 250

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) ピペラジン 0.714 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.37 g を淡黄色固体と

して得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.85–2.00 (1H, m), 2.42–2.55 (1H, m), 2.62–2.80 (4H, m), 2.83–3.22 (3H, m), 3.35 (1H, t,  $J=10.1\text{Hz}$ ), 3.40–3.52 (4H, m), 3.63–4.14 (6H, m), 4.39–4.81 (3H, m), 7.01 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.23–7.38 (2H, m), 7.67 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )。

(2) 上記化合物 1.36 g をエタノール 3.5 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸–エタノール 3.5 mL を加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた結晶をエタノールから再結晶することにより表題化合物 0.985 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.30–2.42 (1H, m), 2.95–3.17 (3H, m), 3.2–4.2 (16H, m), 4.46–4.78 (3H, m), 7.02–7.08 (1H, m), 7.35–7.42 (1H, m), 7.51 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 9.17 (1H, brs), 10.86 (1H, brs), 12.40 (1H, brs)。

#### 実施例 251

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-(1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル)ピペラジン 0.918 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.23 g を白色固体として得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.47 (4.5H, s), 1.88–2.04 (1H, m), 2.45–2.57 (

1 H, m), 2.66–3.18 (7H, m), 3.38 (1H, t, J=9.9 Hz), 3.50–4.15 (7H, m), 4.39–4.80 (3H, m), 7.11 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.24–7.32 (1H, m), 7.40 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.49 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.66–7.78 (4H, m).

(2) 上記化合物 1.22 g をエタノール 3 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸–エタノール 6 mL を加え、室温下 14 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.823 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.30–2.46 (1H, m), 2.96–3.18 (3H, m), 3.3–4.2 (13H, m), 4.46–4.79 (3H, m), 7.17–7.25 (1H, m), 7.33 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.46–7.58 (3H, m), 7.74 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.98 (1H, d, J=8.2 Hz), 9.18 (1H, brs), 10.94 (1H, brs), 12.50 (1H, brs).

#### 実施例 252

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-ベンズ[d]イソキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 塩酸ヒドロキシアンモニウム 15 g を 10% 水酸化ナトリウム水溶液 220 mL に溶解し、サリチル酸エチル 24 g の 1, 4-ジオキサン 70 mL 溶液をゆっくり加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液をおよそ半分の量になるまで濃縮し、濃塩酸を加えて酸性とした。析出した固体を濾取し、メタノールから再結晶することによりサリチルヒドロキサム酸 12 g を白色結晶として得た。

(2) 上記化合物 12 g をテトラヒドロフラン 30 mL に懸濁し、塩化チオニル 13 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を 1, 4-ジオキサン 30 mL に溶解した。この溶液にトリエチルアミン 33 mL をゆっくり加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に濃塩酸を加えて酸性とし、ト

ルエンで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより3-ヒドロキシベンズ[d]イソキサゾール3.7gを淡茶色粉末として得た。

(3) 上記化合物2.0gにピリジン1.2mL及びオキシ塩化リン2.1mLを加え、125℃にて5時間攪拌した。反応液に氷を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより3-クロロベンズ[d]イソキサゾール1.7gを茶色固体として得た。

(4) 上記化合物1.7g及びピペラジン7.6gを用い、実施例189(1)と同様の手法により4-(3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペラジン0.944gを灰色粉末として得た。

(5) 参考例12の表題化合物0.900gおよび上記化合物0.734gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-ベンズ[d]イソキサゾリル)-1-ピペラジニル]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.5gを白色固体として得た。

(6) 上記化合物1.0gを用い、実施例70(2)と同様の手法により表題化合物0.978gを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.19-2.35(1H, m), 2.90-3.16(3H, m), 3.25-3.55(4H, m), 3.60-4.15(10H, m), 4.47-4.75(4H, m), 7.06-7.12(1H, m), 7.18-7.23(1H, m), 7.36(1H, d, J=7.5Hz), 7.46(1H, d, J=7.8Hz), 9.13(1H, brs), 10.86(1H, brs)

#### 実施例253

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) サリチル酸メチル149gを酢酸900mLに溶解し、臭素50mLを加

え、室温にて21時間攪拌した。反応液を水10Lに加え、析出した固体を濾取し、メタノールから再結晶することにより5-ブロモサリチル酸メチル175gを白色結晶として得た。

(2) 上記化合物30gを用い、実施例252(1)と同様の手法により5-ブロモサリチルヒドロキサム酸24gを白色結晶として得た。

(3) 上記化合物10gを用い、実施例252(2)と同様の手法により5-ブロモ-3-ヒドロキシベンズ[d]イソキサゾール8.6gを白色粉末として得た。

(4) 上記化合物8.6gを用い、実施例252(3)と同様の手法により5-ブロモ-3-クロロベンズ[d]イソキサゾール7.4gを白色粉末として得た。

(5) 上記化合物7.4g及びピペラジン21gを用い、実施例189(1)と同様の手法により4-(5-ブロモ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペラジン6.5gを灰色粉末として得た。

(6) 上記化合物6.5gをテトラヒドロフラン100mL及び水酸化ナトリウム1.0gの水125mL溶液に溶解し、氷冷下でベンジルクロロホルメート3.9mLをゆっくり加え、室温にて2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-ブロモ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペラジン8.3gを淡茶色粉末として得た。

(7) 上記化合物3.0g及びシアニ化亜鉛1.1gをDMF15mLに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム0.633gを加え、窒素雰囲気下85℃にて18時間攪拌した。反応液を2mol/Lアンモニア水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-シアノ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペラジン2.1gを白色固体として得た。

(8) 上記化合物1.5gをメタノール60mLに懸濁し、ギ酸アンモニウム1

． 8 g 及び 5 % パラジウム炭素 0.230 g を加え、0.5 時間加熱還流した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 4-(5-シアノ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペラジンを含む混合物 1.1 g を白色固体として得た。

(9) 参考例 12 の表題化合物 904 mg および上記化合物 681 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 778 mg を白色固体として得た。

(10) 上記化合物 778 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 349 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.15-2.40 (1H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 3.25-4.20 (14H, m), 4.47-4.77 (4H, m), 7.86 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, dd,  $J=8.7, 1.2\text{ Hz}$ ), 8.81 (1H, brs), 9.11 (1H, brs), 10.65 (1H, brs).

#### 実施例 254

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-メトキシ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 5-メトキシサリチル酸 41 g をアセトニトリル 500 mL に溶解し、ヨウ化エチル 20 mL 及び DBU 38 mL を加え、6 時間過熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 5-メトキシサリチル酸エチルを含む混合物 44 g を褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物 44 g を用い、実施例 252 (1) と同様の手法により 5-メ

トキシサリチルヒドロキサム酸 33 g を白色結晶として得た。

(3) 上記化合物 33 g を用い、実施例 252 (2) と同様の手法により 3-ヒドロキシ-5-メトキシベンズ[d]イソキサゾール 5.9 g を薄茶色粉末として得た。

(4) 上記化合物 5.9 g を用い、実施例 252 (3) と同様の手法により 3-クロロ-5-ヒドロキシベンズ[d]イソキサゾールを含む混合物 4.2 g を黒色油状物として得た。

(5) ピペラジン 19 g を 140°C で加熱し溶解させ、上記表題化合物 4.2 g を加えた。140°C で 1 時間攪拌後、氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。乾燥後、溶媒を減圧留去して得た残渣を酢酸エチルで希釈し、1 mol/L 塩酸で抽出した。水層に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出した。乾燥後、溶媒を減圧留去することにより 4-(5-メトキシ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペラジン 804 mg を黒色固体として得た。

(6) 参考例 12 の表題化合物 0.900 g および上記化合物 0.804 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-メトキシ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.0 g を白色アモルファス状物として得た。

(7) 上記化合物 1.0 g を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 0.693 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.20-2.40 (1H, m), 2.90-3.19 (3H, m), 3.30-3.60 (4H, m), 3.65-4.15 (13H, m), 4.30-4.76 (4H, m), 6.65 (1H, dd,  $J=8.7$ , 2.4 Hz), 6.97 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 10.15 (1H, brs), 10.95 (1H, brs).

実施例 255

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-ベンズ[d]イソチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・1.

#### 5 シュウ酸塩の合成

(1) 1-(3-ベンズ[d]イソチアゾリル)ピペラジン 385 mg 及び参考例 12 の表題化合物 500 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-ベンズ[d]イソチアゾリル)-1-ピペラジニル]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 716 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 709 mg をメタノール 10 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 10 mL を加え、室温下 19 時間撹拌した。析出した固体を濾取し、そのものに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノール 10 mL に溶解し、シュウ酸 130 mg を加えた。析出した固体を濾取することにより表題化合物 150 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60-1.81 (1H, m), 2.78-2.85 (4H, m), 2.89-3.24 (4H, m), 3.52-3.99 (7H, m), 4.43-4.74 (4H, m), 7.39-7.48 (1H, m), 7.53-7.60 (1H, m), 8.01-8.09 (2H, m).

#### 実施例 256

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-オキサゾロ[4, 5-b]ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 2-アミノ-3-ヒドロキシピリジン 5.51 g をピリジン 100 mL に溶解し、エチルキサントゲン酸カリウム 8.82 g を加え、2 時間加熱還流した。反応液を氷水 400 mL に加え、そこに濃塩酸 40 mL を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、減圧下で濃縮することにより 1, 3-オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-チオール 5.13 g を淡褐色粉末として得た。



(2) 上記化合物 5 g 及び DMF 2 滴を塩化チオニル 20 mL に加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮することにより 2-クロロ-1,3-オキサゾロ[4,5-b]ピリジン 5.08 g を淡褐色粉末として得た。

(3) 上記化合物 3.09 g 及びピペラジン 5.17 g を用い、実施例 239 (3) と同様の手法により 1-(2-オキサゾロ[4,5-b]ピリジル)ピペラジン 1.15 g を柿色粉末として得た。

(4) 上記化合物 1.15 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.601 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-オキサゾロ[4,5-b]ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 0.635 g を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 635 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 293 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.02-2.30 (1H, m), 2.83-3.00 (1H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.20-3.48 (4H, m), 3.48-4.30 (9H, m), 4.40-4.80 (3H, m), 7.16 (1H, dd,  $J=7.8, 5.4$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 9.09 (1H, brs), 10.59 (1H, brs)

実施例 257

3-((2S,4S)-4-{4-[2-(1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル)-6-イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル]-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 2-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸エチル 2.00 g 及びピペラジン 19.7 g を用い、実施例 196 (1) と同様の手法で 100°C にて反応することにより 1-[2-(1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル)-6-イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル]ピペラジン 2.37 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 2.37 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.87 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[2-(1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル)]-6-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 3.29 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 1.10 g をジクロロメタン 10 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 mL を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル溶液 1 mL を加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.05 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.15 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.61 (6H, s), 2.16-2.36 (1H, m), 2.90-4.80 (19H, m), 4.10 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=10$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=10$  Hz), 8.22 (1H, s), 9.11 (1H, brs), 10.85 (1H, brs).

#### 実施例 258

3-((2S, 4S)-4-{4-[2-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)]-6-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[2-(1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル)]-6-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン [実施例 257 (2) の生成物] 608 mg をエタノール 2 mL に溶解し、水酸化リチウム-水和物 85 mg の水 1 mL 溶液を加え、60℃にて 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えて pH を 6 としクロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮することにより 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[2-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)]-6-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル]-1-ピペラジニル}

−2−ピロリジニルカルボニル)−1, 3−チアゾリジン 580 mg を淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 579 mg を用い、実施例 257 (3) と同様の手法により表題化合物 477 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.59 (6H, s), 2.11–2.31 (1H, m), 2.82–4.20 (16H, m), 4.47–4.74 (3H, m), 7.64 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, s), 9.07 (1H, brs), 10.68 (1H, brs), 12.85 (1H, brs).

#### 実施例 259

3−{(2S, 4S)−4−[4−(2−メチル−4−キノリル)−1−ピペラジニル]−2−ピロリジニルカルボニル}−1, 3−チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4−ヒドロキシ−2−メチルキノリン 10 g をオキシ塩化リン 30 mL に加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に氷冷下飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮することにより 4−クロロ−2−メチルキノリン 11.2 g を黒色油状物として得た。

(2) 上記化合物 5.33 g 及びピペラジン 25.8 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1−(2−メチル−4−キノリル)ピペラジン 4.19 g を得た。

(3) 上記化合物 500 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3−{(2S, 4S)−1−tert−ブトキシカルボニル−4−[4−(2−メチル−4−キノリル)−1−ピペラジニル]−2−ピロリジニルカルボニル}−1, 3−チアゾリジン 1.15 g を淡黄色油状物として得た。

(4) 上記化合物 1.15 g を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 0.863 g を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20–2.42 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.91–3.20 (3H, m), 3.30–4.26 (13H, m), 4.44–4.87 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.73 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )

#### 実施例 260

3-[(2S, 4R)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン  
・ 2塩酸塩の合成

(1) 4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン 5.04 g にジエタノールアミン 20 mL を加え、80℃にて19時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより4-[N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-トリフルオロメチルキノリン 3.40 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 1.77 g 及びトリエチルアミン 2.63 mL を酢酸エチル 100 mL に溶解し、メタンスルホンクロリド 1.28 mL を氷冷下に加え、室温にて30分間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を減圧下で濃縮することによりジメシレート体を油状物として得た。このものをN-メチル-2-ピロリドン 100 mL に溶解し、参考例 15 の表題化合物 2.02 g 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン 3.10 mL を加え、100℃にて15時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより3-[(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 0.248 g を淡褐色粉末として得た。

(3) 上記化合物 246 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表

題化合物 101mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.40–2.50 (1H, m), 3.00–3.18 (3H, m), 3.59–3.95 (12H, m), 4.12–4.22 (1H, m), 4.47–5.03 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.75 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.88–7.91 (1H, m), 8.12–8.14 (2H, m), 9.30 (1H, brs), 10.75 (1H, brs).

#### 実施例 261

3-{(2S, 4S)-4-[4-(7-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン 2.5g 及びピペラジン 9.30g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(7-トリフルオロメチル-4-キノリル)ピペラジン 3.04g を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 619mg 及び参考例 12 の表題化合物 601mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(7-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 458mg を淡黄色油状物として得た。

(3) 上記化合物 458mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 282mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.20–2.47 (1H, m), 2.90–3.20 (3H, m), 3.30–4.30 (13H, m), 4.45–4.85 (3H, m), 7.46 (1H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, dd,  $J=9.0, 1.5\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.62 (1H, s), 8.96 (1H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ).

#### 実施例 262

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-メトキシカルボニル-4-キノリル)

-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン

### ・3塩酸塩の合成

(1) キヌレイン酸25gをオキシ塩化リン100mLに加え、6時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を1,4-ジオキササン100mLに溶解し、氷冷下アンモニア水400mLに滴下した。水500mLを加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮することにより4-クロロキノリン-2-カルボキサミド27.3gを黒紫色固体として得た。

(2) ピペラジン12.9gをN-メチル-2-ピロリドン170mLに懸濁させ、上記化合物10.3gを加え、80℃で加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を1mol/L塩酸150mLを加え、クロロホルムで洗浄後、水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより1-(2-カルバモイル-4-キノリル)ピペラジン35.18gを淡黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物2.54g及び参考例12の表題化合物1.26gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-カルバモイル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン2.19gを得た。

(4) 上記化合物2.19g及びイミダゾール0.551gをピリジン20mLに溶解し、反応液に氷冷下オキシ塩化リン1.51mLを滴下し、氷冷下1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-シアノ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン0.658gを赤橙色固体として得た。

(5) 上記化合物992mgに5.6mol/L塩酸-メタノール30mLを加え、室温にて24時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、

残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物の遊離塩基 670 mg を淡黄色油状物として得た。このものをメタノール 10 mL に溶解し、5.6 mol/L 塩酸-メタノール 0.79 mL を加え、減圧下で濃縮することにより表題化合物 615 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20–2.56 (1H, m), 2.82–3.20 (3H, m), 3.40–4.30 (13H, m), 4.00 (3H, s), 4.41–4.82 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.75 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, brs), 11.05 (1H, brs).

#### 実施例 263

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-カルバモイル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-カルバモイル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例 262 (3) の生成物] 1.05 g を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 696 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20–2.42 (1H, m), 2.89–3.20 (3H, m), 3.30–4.30 (13H, m), 4.44–4.83 (3H, m), 7.73 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 7.95 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, brs), 8.28 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.86 (1H, brs), 9.18 (1H, brs), 10.89 (1H, brs).

#### 実施例 264

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-エキシカルボニル-4-キノリル)-

1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・

### 3 塩酸塩の合成

(1) エトキシメチレンマロン酸ジエチル 115 g をアニリン 50 g に滴下し、1 時間加熱還流した。生成したエタノールを常圧で留去し、残留物を 200℃ に加熱したジフェニルエーテル 750 mL 中に注ぎ、さらに 220-250℃ で 2 時間加熱攪拌した。再び生成したエタノールを常圧で留去し、反応液を室温に戻し、析出した固体を濾取してヘキサンで洗浄することにより 4-ヒドロキシキノリン-3-カルボン酸エチル 51.0 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 51.0 g をオキシ塩化リン 121 mL に加え、60-70℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を氷水 1 L に加え、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 500 mL 及び炭酸水素ナトリウムを加えて塩基性にした。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮することにより 4-クロロキノリン-3-カルボン酸エチル 54.2 g を淡褐色固体として得た。

(3) ビペラジン 12.9 g を DMF 100 mL に溶解し、上記化合物 11.8 g の DMF 100 mL 溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を氷水 500 mL に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下で濃縮することにより 1-(2-エトキシカルボニル-4-キノリル)ビペラジン 7.92 g を淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物 3.42 g 及び参考例 12 の表題化合物 2.70 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-エトキシカルボニル-4-キノリル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 4.57 g を淡黄色粉末として得た。

(5) 上記化合物 600 mg をエタノール 20 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 10 mL を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する



ことにより表題化合物の遊離塩基 269 mg を得た。これをエタノール 5 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 0.42 mL を加え、減圧下で濃縮することにより表題化合物 253 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.41 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.22-2.46 (1H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 3.30-4.30 (13H, m), 4.33-4.82 (5H, m), 7.80 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.02 (1H, s), 9.15 (1H, brs), 10.88 (1H, brs)

#### 実施例 265

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-シアノ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-シアノ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン [実施例 262 (4) の生成物] 658 mg をクロロホルム 10 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 5 mL を加え、室温にて 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物の遊離塩基 435 mg を得た。これをエタノール 20 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 0.75 mL を加え、減圧下で濃縮することにより表題化合物 353 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20-2.45 (1H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 3.30-4.22 (13H, m), 4.43-4.80 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.75 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.01-8.19 (2H, m), 9.17 (1H, brs), 10.71 (1H, brs)

## 実施例 266

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-フェニル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-クロロ-2-フェニルキノリン 2.50 g 及びピペラジン 8.98 g を用い、実施例 268 (1) と同様の手法により 1-(2-フェニル-4-キノリル) ピペラジン 2.72 g を得た。

(2) 上記化合物 1.01 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.00 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-フェニル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.77 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.75 g をメタノール 10 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 10 mL を加え室温下 14 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.970 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.20-2.45 (1H, m), 2.90-3.17 (3H, m), 3.28-4.00 (13H, m), 4.42-4.80 (3H, m), 7.57 (1H, s), 7.61-7.82 (4H, m), 7.95-8.08 (1H, m), 8.16-8.31 (3H, m), 8.50 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 9.15 (1H, brs), 11.06 (1H, brs).

## 実施例 267

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-アミノ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 臭素 2.32 mL を 5% 水酸化カリウム水溶液 190 mL に溶解し、4-クロロキノリン-2-カルボキサミド [実施例 262 (1) の生成物] 9.80 g のテトラヒドロフラン 190 mL 溶液を滴下し、室温にて 30 分間攪拌し、続

いて80℃で1時間加熱撈拌した。反応液を濾過し、濾液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより2-アミノ-4-クロロキノリン1.98gを淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物1.98g及びピペラジン19.1gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-(2-アミノ-4-キノリル)ピペラジン1.85gを淡褐色粉末として得た。

(3) 上記化合物913mg及び参考例12の表題化合物901mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-アミノ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン465mgを白色固体として得た。

(4) 上記化合物465mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物439mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20-2.42 (1H, m), 2.86-3.20 (3H, m), 3.30-4.30 (13H, m), 4.41-4.84 (3H, s), 6.52 (1H, s), 7.46 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.59-7.82 (2H, m), 7.91 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.33 (2H, brs), 9.14 (1H, brs), 10.85 (1H, brs), 13.79 (1H, brs)

#### 実施例268

3-{(2S, 4S)-4-[4-(7-クロロ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ピペラジン65.2gを120℃で加熱融解し、4, 7-ジクロロキノリン15.0gを加え、120℃で2.5時間撈拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより1-(7-クロロ-4-キノリル)ピペラジン7.72gを得た。

(2) 上記化合物 0.87 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.00 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(7-クロロ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 1.65 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.64 g をメタノール 10 mL に懸濁し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 8.0 mL を加え、室温下 13 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.04 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.10-2.37 (1H, m), 2.84-4.00 (16H, m), 4.41-4.82 (3H, m), 7.36 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.77 (1H, dd, J=9.0, 1.8 Hz), 8.22 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.27 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.85 (1H, d, J=6.9 Hz), 9.18 (1H, brs), 10.82 (1H, brs).

#### 実施例 269

3- { (2S, 4S) -4-[4-(2-トリフルオロメチル-8-メチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 2-メチルアニリン 5.00 g を 75%リン酸 20 mL に溶解し、105℃にてトリフルオロアセト酢酸エチル 8.60 g 滴下し、105℃で 5.5 時間攪拌した。放冷後、反応液に水に加え、析出した固体を濾取することにより 2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリン 1.84 g を得た。

(2) 上記化合物 1.82 g をオキシ塩化リン 8.00 mL に溶解し、70℃にて 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより 4-クロロ-2-トリフルオロメチル-8-メチルキノリン 1.66 g を得た。

(3) 上記化合物 1.65 g 及びピペラジン 4.00 g を用いて、実施例 268

(1)と同様の手法により1-(2-トリフルオロメチル-8-メチル-4-キノリル)ピペラジン1.57gを得た。

(4)上記化合物1.03g及び参考例12の表題化合物1.00gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-8-メチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.81gを白色粉末として得た。

(5)上記化合物1.80gを用い、実施例268(3)と同様の手法により表題化合物1.30gを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.20-2.45 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.90-3.20 (3H, m), 3.25-4.25 (13H, m), 4.44-4.82 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J=8.3, 6.9 Hz), 7.75 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.93 (1H, d, J=8.3 Hz), 9.12 (1H, brs), 10.85 (1H, brs), 12.65 (1H, brs).

#### 実施例270

3-((2S, 4S)-4-{4-[2, 6-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1)4-ヒドロキシ-2, 6-ビス(トリフルオロメチル)キノリン1.28gをオキシ塩化リン5.0mLに溶解し、室温下にて17時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムにて抽出し、減圧下で濃縮することにより4-クロロ-2, 6-ビス(トリフルオロメチル)キノリン1.17gを得た。

(2)上記化合物1.14g及びピペラジン3.29gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-[2, 6-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]ピペラジン870mgを得た。

(3)上記化合物0.860g及び参考例12の表題化合物0.86gを用い、

実施例70(1)と同様の手法により3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[2, 6-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン1.55gを白色粉末として得た。

(3) 上記化合物1.54gを用い、実施例268(3)と同様の手法により表題化合物860mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.11-2.46 (1H, m), 2.72-4.20 (16H, m), 4.35-4.89 (3H, m), 7.54 (1H, s), 8.14 (1H, dd,  $J=9.0, 1.2\text{Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 9.24 (1H, brs), 10.88 (1H, brs).

#### 実施例271

3-((2S, 4S)-4-{4-[2, 8-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-クロロ-2, 8-ビス(トリフルオロメチル)キノリン0.500g及びピペラジン7.19gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-[2, 8-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]ピペラジン0.519gを淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物519mg及び参考例12の表題化合物406mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[2, 8-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン631mgを白色粉末として得た。

(3) 上記化合物547mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物362mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.11-2.45 (1H, m), 2.86-3.20 (3H, m), 3.30-4.30 (13H, m), 4.45-4.

8.6 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.85 (1H, t,  $J=8.4$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

#### 実施例272

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-6-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-メトキシアニリン5.00gを75%リン酸20mLに溶解し、110℃にてトリフルオロアセト酢酸エチル7.48gを滴下し、110℃で4時間加熱攪拌した。放冷後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン0.450gを得た。

(2) 上記化合物450mgを用い、実施例270(1)と同様の手法により4-クロロ-2-トリフルオロメチル-6-メトキシキノリン410mgを白色粉末として得た。

(3) 上記化合物0.410g及びピペラジン1.32gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-(2-トリフルオロメチル-6-メトキシ-4-キノリル)ピペラジン0.450gを得た。

(4) 上記化合物450mg及び参考例12の表題化合物430mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-6-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン660mgを白色粉末として得た。

(5) 上記化合物660mgを用い、実施例268(3)と同様の手法により表題化合物290mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.34-2.54 (1H, m), 2.93-3.21 (3H, m), 3.31-4.30 (13H, m), 3.97 (3H

, s), 4.45-4.85 (3H, m), 7.31 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.38 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J=9.3, 2.7 Hz), 8.06 (1H, d, J=9.3 Hz), 9.18 (1H, brs), 11.84 (1H, brs), 12.78 (1H, brs).

### 実施例 273

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-7-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-メトキシアニリン 20.0 g 及びトリフルオロアセト酢酸エチル 29.9 g を用い、実施例 269 (1) と同様の手法により 2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-7-メトキシキノリン 860 mg を得た。

(2) 上記化合物 850 mg を用い、実施例 269 (2) と同様の手法により 4-クロロ-2-トリフルオロメチル-7-メトキシキノリン 820 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 0.820 g 及びピペラジン 4.00 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(2-トリフルオロメチル-7-メトキシ-4-キノリル) ピペラジン 0.840 g を得た。

(4) 上記化合物 0.830 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.800 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-7-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.25 g を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 1.24 g を用い、実施例 268 (3) と同様の手法により 表題化合物 0.900 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.28-2.48 (1H, m), 2.95-3.20 (3H, m), 3.21-3.97 (12H, m), 3.95 (3H, s), 4.03-4.24 (1H, m), 4.44-4.83 (3H, m), 7.25 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J=9.9, 2.6 Hz), 7



. 51 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.9 Hz), 9.16 (1H, brs), 11.69 (1H, brs).

#### 実施例 274

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-8-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2-メトキシアニリン 10.0 g 及びトリフルオロアセト酢酸エチル 14.5 g を用い、実施例 269 (1) と同様の手法により 2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-8-メトキシキノリン 2.03 g を得た。

(2) 上記化合物 2.00 g を用い、実施例 269 (2) と同様の手法により 4-クロロ-2-トリフルオロメチル-8-メトキシキノリン 1.95 g を白色粉末として得た。

上記化合物 1.95 g 及びピペラジン 8.00 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(2-トリフルオロメチル-8-メトキシ-4-キノリル)ピペラジン 2.14 g を得た。

(4) 上記化合物 1.60 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.01 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-8-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.01 g を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 1.01 g を用い、実施例 268 (3) と同様の手法により 表題化合物 0.640 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.15-2.39 (1H, m), 2.80-3.19 (3H, m), 3.20-4.18 (13H, m), 3.99 (3H, s), 4.40-4.78 (3H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.60-7.69 (2H, m), 9.14 (1H, brs), 10.71 (1H, brs), 12.61 (1H, brs).

#### 実施例 275

3-{(2S, 4S)-4-[4-(8-フルオロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2-フルオロアニリン10.0g、トリフルオロアセト酢酸エチル16.6g及び濃塩酸0.1mLをベンゼン40mLに溶解し、Dean-Stark装置を備えた反応器にて7時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮して75%リン酸40mLを加え、110℃にて5時間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウムにて中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより8-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチルキノリン1.77gを得た。

(2) 上記化合物1.77gを用い、実施例269(2)と同様の手法により4-クロロ-8-フルオロ-2-トリフルオロメチルキノリン1.70gを白色粉末として得た。

(3) 上記化合物1.45g、ピペラジン0.5g及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.751gをDMF25mLに溶解し、70℃にて6.5時間攪拌した。反応液を水に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより1-(8-フルオロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)ピペラジン0.187gを得た。

(4) 上記化合物186mg及び参考例12の表題化合物187mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(8-フルオロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン302mgを白色粉末として得た。

(5) 上記化合物302mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物150mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.23-2.48 (1H, m), 2.91-3.20 (3H, m), 3.21-3.89 (11H, m), 3.90-3.

9.9 (1H, m), 4.00-4.22 (1H, m), 4.45-4.85 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.65-7.78 (2H, m), 7.89-8.01 (1H, m), 9.16 (1H, br s), 11.02 (1H, br s).

#### 実施例 276

3-[(2S, 4S)-4-[4-(6-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-クロロアニリン 5.00 g を 75%リン酸 20 mL に溶解し、110℃にてトリフルオロアセト酢酸エチル 8.60 g 滴下し、110℃で4時間、続いて130℃で7時間攪拌した。放冷後、水を加え、析出した固体を濾取することにより2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン 0.800 g を得た。

(2) 上記化合物 800 mg 実施例 270 (1) と同様の手法により 4, 6-ジクロロ-2-トリフルオロメチルキノリン 540 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 0.54 g 及びピペラジン 1.50 g を用いて、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)ピペラジン 0.490 g を得た。

(4) 上記化合物 480 mg 及び参考例 12 の表題化合物 460 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 740 mg を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 730 mg を用い、実施例 268 (3) と同様の手法により表題化合物 550 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.45-2.70 (1H, m), 2.80-4.06 (14H, m), 4.39-4.78 (5H, m), 7.42 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.08 (1H, d, J=2

. 7 Hz), 8. 14 (1H, dd, J=9. 0 Hz, 2. 7 Hz), 9. 10 (1H, brs), 10. 08 (1H, brs).

#### 実施例 277

3-[(2S, 4S)-4-[4-(8-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2-クロロアニリン 20. 0 gを用い、実施例 275 (1) と同様の手法により 8-クロロ-4-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチルキノリン 3. 20 gを得た。

(2) 上記化合物 3. 17 gを用い、実施例 269 (2) と同様の手法により 4, 8-ジクロロ-2-トリフルオロメチルキノリン 2. 30 gを白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 2. 30 gを用い、実施例 275 (3) と同様の手法により 1-(8-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル) ピペラジン 0. 950 gを得た。

(4) 上記化合物 0. 950 g及び参考例 12 の表題化合物 0. 900 gを用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(8-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1. 20 gを白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 1. 18 gを用い、実施例 268 (3) と同様の手法により 表題化合物 0. 790 gを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2. 22-2. 53 (1H, m), 2. 90-3. 23 (3H, m), 3. 24-3. 89 (11H, m), 3. 90-4. 01 (1H, m), 4. 07-4. 22 (1H, m), 4. 44-4. 85 (3H, m), 7. 49 (1H, s), 7. 62-7. 75 (1H, m), 7. 99-8. 18 (2H, m), 9. 18 (1H, brs), 11. 09 (1H, brs).

## 実施例 278

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-シアノ-1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-ブromo-1-ヒドロキシイソキノリン 1.56 g を N-メチル-2-ピロリジン 25 mL に溶解し、シアン化銅 1.56 g を加え、180℃で4時間加熱撹拌した。反応液を100℃まで放冷した後、シアン化ナトリウム 31.25 g の水溶液 125 mL に加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 4-シアノ-1-ヒドロキシイソキノリン 0.62 g を淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 916 mg をオキシ塩化リン 10 mL に溶解し、70℃で5時間加熱撹拌した。オキシ塩化リンを減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1-クロロ-4-シアノイソキノリン 704 mg を白色固体として得た。

(3) ピペラジン 4.6 g を 140℃で加熱融解し、上記化合物 0.500 g を加え、140℃で2時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(4-シアノ-1-イソキノリル)ピペラジン 0.491 g を茶褐色固体として得た。

(4) 上記化合物 252 mg 及び参考例 12 の表題化合物 300 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-シアノ-1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 494 mg を淡黄色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.87-2.02 (1H, m), 2.41-2.55 (1H, m), 2.61-2.80 (4H, m), 2.84-3.32 (3H, m), 3.35 (1H, dt, J=2.7, 10.0 Hz), 3.62-

4.16 (7H, m), 4.40-4.82 (3H, m), 7.59 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, s)。

(5) 上記化合物490mgをテトラヒドロフラン5mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2.5mLを加え、室温下14時間攪拌した。析出した固体を濾取し、エタノールから再結晶することにより表題化合物202mgを淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.26-2.43 (1H, m), 2.93-4.20 (16H, m), 4.44-4.78 (3H, m), 7.74-7.82 (1H, m), 7.75-8.05 (2H, m), 8.22 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.69 (1H, s), 9.16 (1H, brs), 10.85 (1H, brs), 12.65 (1H, brs)。

#### 実施例279

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-クロロ-1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-クロロ-1-ヒドロキシイソキノリン3.63gを用い、実施例278(2)と同様の手法により1, 4-ジクロロイソキノリン3.95gを灰色固体として得た。

(2) ピペラジン12.6gを140℃で加熱融解し、上記化合物2.78gを加え、110℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより1-(4-クロロ-1-イソキノリル)ピペラジン3.86gを茶褐色固体として得た。

(3) 上記化合物446mg及び参考例12の表題化合物450mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-クロロ-1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン596mgを白

色固体として得た。

(4) 上記化合物 592 mg を 1.1 mol/L 塩酸-メタノール 10 mL に溶解し、室温下 5 日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、エタノール 5 mL を加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物 318 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.32–2.46 (1H, m), 2.95–4.20 (16H, m), 4.43–4.78 (3H, m), 7.74–7.82 (1H, m), 7.90–7.97 (1H, m), 8.14 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, s), 9.17 (1H, brs), 10.83 (1H, brs), 12.53 (1H, brs).

#### 実施例 280

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ブromo-1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 1-ブromo-1-ヒドロキシイソキノリン 3.11 g を用い、実施例 278 (2) と同様の手法により 4-ブromo-1-クロロイソキノリン 3.00 g を淡褐色固体として得た。

(2) ピペラジン 6.94 g を 140°C で加熱融解し、上記化合物 2.92 g を加え、110°C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮することにより 1-(4-ブromo-1-イソキノリル)ピペラジン 2.52 g を茶褐色固体として得た。

(3) 上記化合物 488 mg 及び参考例 12 の表題化合物 450 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ブromo-1-イソキノリル)-1-tert-ブトキシカルボニル]-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 753 mg を淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物 749 mg を 1.1 mol/L 塩酸-メタノール 6 mL に溶解

し、室温下4日間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物135mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.32–2.46 (1H, m), 2.97–3.19 (3H, m), 3.40–3.97 (12H, m), 4.06–4.20 (1H, m), 4.45–4.78 (3H, m), 7.73–7.80 (1H, m), 7.89–7.97 (1H, m), 8.08 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.40 (1H, s), 9.17 (1H, brs), 10.94 (1H, brs), 12.60 (1H, brs).

#### 実施例281

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-キナゾリニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-ヒドロキシキナゾリン3.76g及びDMF2滴を塩化チオニル12mLに加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を140℃に加熱融解したピペラジン10gに少しずつ加えた。反応液に水及びクロロホルムを加え、不溶物を濾去し、濾液の有機層を分け取り、そこに1mol/L塩酸で抽出した。水層に水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより1-(4-キナゾリニル)ピペラジン1.86gを黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物471mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-キナゾリニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン543mgを黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物543mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物40mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.00–2.30 (1H, m), 2.80–3.00 (1H, m), 3.00–4.85 (18H, m), 7.66–7.8



1 (1H, m), 7.93–8.12 (2H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.95 (1H, brs), 9.09 (1H, brs), 10.84 (1H, brs).

#### 実施例 282

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 2-アミノベンズアミド 13.6 g を 1, 4-ジオキサン 50 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸無水物 16.8 mL を氷冷下滴下した。反応液を室温にて 1 時間攪拌後、減圧下で濃縮した。残渣に酢酸 50 mL を加え、2 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより 4-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチルキナゾリン 11.9 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 5 g 及び DMF 2 滴を塩化チオニル 30 mL に加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をピペラジン 6.03 g の DMF 60 mL 溶液に加えた。室温にて 1 時間攪拌後、60℃で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、水及びクロロホルムを加え、不溶物の濾去した。濾液の有機層を分け取り、1 mol/L 塩酸で抽出した。水層に水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより 1-(2-トリフルオロメチル-4-キナゾリニル)ピペラジン 3.75 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 1.13 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.51 g を黄色粉末として得た。

(4) 上記化合物 1.51 g を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物の塩酸塩を得た。これに水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム

で抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をHPLCで精製することにより表題化合物450mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.68–1.76 (1H, m), 2.34–2.49 (1H, m), 2.57–2.80 (4H, m), 2.91–3.23 (5H, m), 3.60–4.07 (7H, m), 4.42–4.74 (2H, m), 7.54 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, dd,  $J=7.8, 0.8\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=7.8, 0.8\text{ Hz}$ ) .

### 実施例283

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-フェニル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ピペラジン3.22gをDMF30mLに溶解し、4-クロロ-2-フェニルキナゾリン3gを加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水及びクロロホルムを加え、不溶物を濾去した、濾液の有機層を分け取り、1mol/L塩酸で抽出した。水層に水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより1-(2-フェニル4-キナゾリニル)ピペラジン2.27gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物1.16g及び参考例12の表題化合物0.901gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-フェニル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.66gを白色粉末として得た。

(3) 上記化合物1.66gを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物1.21gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.17–2.38 (1H, m), 2.85–3.18 (3H, m), 3.30–4.90 (16H, m), 7.56–7.

8.0 (4H, m), 8.04 (1H, t,  $J=8.2$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.53 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 9.16 (1H, brs).

#### 実施例 284

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ビリジル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 2. 10 g 及び 2-アミノアセトアルデヒドジエチルアセタール 0.984 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2, 2-ジエトキシエチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 3.57 g を淡黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物 3.56 g 及び N-ベンジルオキシカルボニルグリシン 1.54 g を DMF 30 mL に溶解し、HOBt 1.39 g 及び EDC の塩酸塩 1.61 g を順次加え、室温下 2 日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 0.5 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-((2S, 4S)-4-{N-[2-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノ)アセチル]-N-(2, 2-ジエトキシエチル)アミノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1-tert-ブトキシカルボニル-1, 3-チアゾリジン 2.77 g を淡褐色油状物として得た。

(3) 上記化合物 2.77 g 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 0.164 g をトルエン 100 mL に溶解し、70°C で 7 時間加熱した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール 50 mL に溶解し、ギ酸アンモニウム 1.44 g 及び 10% パラジウム/炭素 1.93 g を加え、100°C で 2 日間加熱し、さらにギ酸アンモニウム 1.44 g 及び 10% パラジウム/炭素 1.93 g を加え、1

00℃で1日間加熱攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-オキソ-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン0.237gを白色固体として得た。

(4) 上記化合物237mg及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン0.32mLをN-メチル-2-ピロリドン5mLに溶解し、2-クロロ-5-シアノピリジン145mgを加え、80℃で4時間加熱した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン425mgを淡褐色油状物として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.93-2.10 (1H, m), 2.43-2.58 (1H, m), 2.94-3.22 (2H, m), 3.43-4.06 (8H, m), 4.24 (2H, s), 4.40-4.92 (3H, m), 5.20-5.38 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=8.9Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.9, 2.1Hz), 8.45 (1H, d, J=2.1Hz)。

(5) 上記化合物422mgを酢酸エチル1mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1.2mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物217mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.86-1.96 (1H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 2.60-2.75 (1H, m), 3.12 (1H, t, J=6.2Hz), 3.25-4.32 (10H, m), 4.47 (1H, t, J=10.0Hz), 4.55-4.77 (2H, m), 4.95-5.10 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=9.0Hz), 7.93 (1H, d

d,  $J=9.0, 2.2\text{ Hz}$ ), 8.54 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.79 (1H, brs), 10.29 (1H, brs).

#### 実施例 285

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ビリジル)-3-オキソ-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) N-(5-シアノ-2-ビリジル)エチレンジアミン10.0g及びトリエチルアミン9.5mLをテトラヒドロフラン300mLに溶解し、氷冷下2-ブロモ酢酸エチル6.9mLを加え、室温下で21時間攪拌した。反応液に二炭酸ジ-tert-ブチル14.2mLを加え、さらに室温下で21時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによりN-tert-ブトキシカルボニル-N'-(5-シアノ-2-ビリジル)-N-(エトキシカルボニルメチル)エチレンジアミン17.3gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物17.3gを1, 4-ジオキサン220mLを溶解し、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液75mLを加え、室温下で13時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化させることによりN-tert-ブトキシカルボニル-N-(カルボキシメチル)-N'-(5-シアノ-2-ビリジル)エチレンジアミン11.7gを白色固体として得た。

(3) 上記化合物3.20g及びトリエチルアミン2.8mLをテトラヒドロフラン60mLに溶解し、HOBT1.84g及びEDCの塩酸塩2.30gを順次加え、室温下6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより4-tert-ブトキシカルボニル-1-(5-シアノ-2-ビリジル)-2-オキソピペラジン2.34gを白色固体として得た。

(4) 上記化合物 2.34 g をジクロロメタン 50 mL に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 25 mL を加え、1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(5-シアノ-2-ビリジル)-2-オキソピペラジン 1.02 g を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 667 mg 及び参考例 12 の表題化合物 901 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ビリジル)-3-オキソ-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 976 mg を白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.86-2.02 (1H, m), 2.42-2.55 (1H, m), 2.78-4.83 (16H, m), 7.91 (1H, dd, J=8.8, 2.1 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.68 (1H, d, J=2.1 Hz)。

(6) 上記化合物 972 mg を酢酸エチル 5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 5 mL を加え、室温下 17 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 789 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.95-2.10 (1H, m), 2.80-2.94 (1H, m), 3.02-3.45 (5H, m), 3.50-4.15 (8H, m), 4.4-4.8 (3H, m), 8.21 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.32 (1H, dd, J=8.9, 2.3 Hz), 8.87-9.06 (2H, m), 10.61 (1H, brs)。

#### 実施例 286

3-[(2S, 4S)-4-(4-メトキシカルボニルピペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) イソニベコチン酸メチル 0.466 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.89 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-メトキシカルボニルピペリジノ)-

2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.19 gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 166 mgを用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 132 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.88-2.13 (4H, m), 2.15-2.35 (1H, m), 2.56-2.76 (1H, m), 2.85-3.20 (5H, m), 3.43-4.00 (7H, m), 3.64 (3H, s), 4.47-4.73 (3H, m), 9.20 (1H, brs), 10.70 (1H, brs), 11.98 (1H, brs).

#### 実施例 287

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ニトロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン 625 mg及び参考例 12の表題化合物 606 mgを用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ニトロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 387 mgを淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 387 mgを用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 240 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.95-2.38 (5H, m), 2.90-3.28 (6H, m), 3.51-4.08 (7H, m), 4.48-4.75 (3H, m), 7.54 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.22 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, brs), 10.60 (1H, brs), 12.07 (1H, brs).

#### 実施例 288

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ピリミジニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-シアノピリジン 50.0 gをメタノール 50 mLに懸濁し、28%ナ

トリウムメトキシド-メタノール溶液 4.14 mL を加えた。室温にて 15 分間攪拌後、塩化アンモニウム 25.7 g を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液にアセトン 200 mL を加え、析出した固体を濾取することにより 4-アミジノピリジン塩酸塩 62.8 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 5.00 g 及び 3-ジメチルアミノ-2-プロペナール 3.18 g をメタノール 30 mL に懸濁し、28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 13.8 mL を加え、12 時間加熱還流した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 4-(2-ピリミジニ)ピリジン 3.45 g を微黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 3.14 g をアセトニトリル 50 mL に溶解し、塩化ベンジル 4.60 mL を加え、16 時間加熱還流した。反応液を 10 mL 程度に濃縮し、ジエチルエーテル 10 mL を加え、析出した固体を濾取することにより 1-ベンジル-4-(2-ピリミジニル)ピリジン塩酸塩 5.61 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 5.50 g をエタノール 20 mL に懸濁し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 1.47 g を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 1-ベンジル-4-(2-ピリミジニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 4.10 g を微黄色固体として得た。

(5) 上記化合物 4.10 g をエタノール 100 mL に溶解し、10% パラジウム炭素 1.10 g の存在下、1 気圧の水素下室温にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 1-ベンジル-4-(2-ピリミジニル)ピベリジン 3.33 g を無色透明油状物として得た。

(6) 上記化合物 3.33 g をジクロロメタン 25 mL に溶解し、氷冷下クロロ



炭酸-1-クロロエチル 1.70 mL のジクロロメタン 5 mL 溶液を加え、30 分間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をメタノール 25 mL に溶解し、1 時間加熱還流した。反応液に 28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 3.40 mL を加え、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 4-(2-ピリミジニル)ピペリジン 1.43 g を褐色油状物として得た。

(7) 上記化合物 1.43 g 及び参考例 12 の表題化合物 2.39 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ピリミジニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 2.30 g を白色固体として得た。

(8) 上記化合物 895 mg を用い、実施例 167 (2) と同様の手法により表題化合物 227 mg を微黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.05-2.46 (5H, m), 2.86-3.50 (4H, m), 3.52-4.07 (7H, m), 4.42-4.79 (3H, m), 7.42 (1H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.82 (2H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 9.11 (1H, brs), 11.01 (1H, brs), 12.03 (1H, brs).

#### 実施例 289

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) イソニベコチン酸エチル 51.5 g をテトラヒドロフラン 400 mL 及びピリジン 40 mL に溶解し、クロロ炭酸ベンジル 58.7 g のテトラヒドロフラン 50 mL 溶液を氷冷下滴下した。氷冷下 1.5 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下で留去することにより 1-ベンジルオキシカルボニルイソニベコチン酸エチル 80.4 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 42.8 g をイソプロパノール 300 mL に溶解し、ヒドラジン-水和物 43 mL を加え、10 時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をジイソプロピルエーテル及び水で洗浄することにより 1-ベンジルオキシカルボニルイソニコチン酸ヒドラジド 23.8 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 3.52 g をテトラヒドロフラン 50 mL 及びピリジン 5 mL に溶解し、氷冷下でプロピオニルクロリド 1.21 mL を加え、4 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取した。このものを 1,2-ジメトキシエタン 70 mL に懸濁させ、オキシ塩化リン 1.40 mL を加え、4 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン 2.29 g を油状物として得た。

(4) 上記化合物 2.29 g を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により 4-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン臭化水素塩 1.90 g を白色固体として得た。

(5) 上記化合物の遊離塩基 400 mg 及び参考例 12 の表題化合物 553 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 856 mg を白色粉末として得た。

(6) 上記化合物 856 mg を用い、実施例 257 (3) と同様の手法により表題化合物 307 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.25 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.90-2.44 (5H, m), 2.84 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.89-4.20 (13H, m), 4.46-4.75 (3H, m), 10.10 (2H, brs), 12.15 (1H, brs).

実施例 290

3-((2S, 4S)-4-{4-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-クロロベンゾイルクロリド 1.40 μL と 1-ベンジルオキシカルボニルイソニコチン酸ヒドラジド [実施例 289 (2) の生成物] 3.00 g を用い、実施例 289 (3) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン 1.26 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 1.26 g を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により 4-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン臭化水素塩 1.09 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物の遊離塩基 556 mg 及び参考例 12 の表題化合物 530 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-{4-クロロフェニル}-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 922 mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 896 mg を用い、実施例 257 (3) と同様の手法により表題化合物 739 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.06-2.48 (5H, m), 2.90-4.15 (13H, m), 4.48-4.98 (3H, m), 7.69 (2H, d, J=7.4 Hz), 8.01 (2H, d, J=7.4 Hz), 9.14 (1H, brs), 10.92 (1H, brs), 12.25 (1H, brs).

#### 実施例 291

3-((2S, 4S)-4-{4-[5-(3-ピリジル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ニコチン酸クロリド 1.40 g 及び実施例 289 (2) の生成物 2.08

gを用い、実施例289(3)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-[5-(3-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン0.48gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物477mgを用い、実施例232(5)と同様の手法により4-[5-(3-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン臭化水素塩435mgを白色固体として得た。

(3) 上記化合物の遊離塩基256mg及び参考例12の表題化合物320mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-{3-ピリジル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン425mgを白色粉末として得た。

(4) 上記化合物425mgを用い、実施例257(3)と同様の手法により表題化合物430mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.18-2.45 (5H, m), 2.95-4.15 (13H, m), 4.48-4.77 (3H, m), 7.69 (1H, dd, J=8.2, 5.1Hz), 8.40-8.47 (1H, m), 8.82-8.85 (1H, m), 9.12 (1H, brs), 9.18 (1H, s), 10.88 (1H, brs), 12.20 (1H, brs).

#### 実施例292

3-{(2S,4S)-4-{4-[5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) イソニコチン酸クロリド1.36gと実施例289(2)の生成物2.02gを用い、実施例289(3)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-[5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン0.287gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物287mgを用い、実施例232(5)と同様の手法により4-[5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリ

ジン臭化水素塩 211mg を白色固体として得た。

(3) 上記化合物の遊離塩基 124mg 及び参考例 12 の表題化合物 157mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-{4-ピリジル}-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン 269mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物を 268mg 用い、実施例 257 (3) と同様の手法により表題化合物 242mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.10-2.46 (5H, m), 2.92-4.08 (13H, m), 4.48-4.72 (3H, m), 7.97 (2H, brs), 8.85-8.87 (2H, m), 9.13 (1H, brs), 10.55 (1H, brs), 11.97 (1H, brs).

#### 実施例 293

3- { (2S, 4S) -4-[4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 3- [ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-メトキシカルボニルピペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン [実施例 286 (1) の生成物] 1.01g をメタノール 10mL 及び水 10mL に溶解し、氷冷下 1mol/L 水酸化ナトリウム 3.54mL を加え、室温にて 3 時間攪拌した。メタノールを減圧下で留去し、残渣に希塩酸を加え pH を 7 とし、析出した固体を濾取することにより 3- [ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-カルボキシルピペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアソリジン 650mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 650mg、HOBt 290mg 及び EDC の塩酸塩 362mg を DMF 15mL に懸濁させ、ヒドラジン一水和物 114 $\mu$ L を加え、室温にて 18 時間攪拌した。DMF を減圧下で留去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン 50 mL 及びピリジン 5 mL に溶解し、氷冷下トリホスゲン 1.90 mg を加え、室温にて 2 日間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 104 mg を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 104 mg を用い、実施例 257 (3) と同様の手法により表題化合物 80 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.82-2.32 (5H, m), 2.80-4.10 (13H, m), 4.47-4.72 (3H, m), 9.10 (1H, brs), 10.41 (1H, brs), 11.86 (1H, brs), 12.21 (1H, brs).

#### 実施例 294

3- { (2S, 4S) -4-[4-(4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 実施例 289 (2) の生成物 7.46 g をテトラヒドロフラン 200 mL 及びピリジン 20 mL に懸濁させ、氷冷下トリホスゲン 3.0 g のテトラヒドロフラン 20 mL 溶液を加え、室温にて 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジン 5.92 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 1.02 g を DMF 15 mL に溶解し、炭酸カリウム 0.700 g 及びヨウ化メチル 320  $\mu\text{L}$  を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水

で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン0.900gを油状物として得た。

(3) 上記化合物894mgを用い、実施例232(5)と同様の手法のより生成した臭化水素塩に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン352mgを淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物352mg及び参考例12の表題化合物550mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン402mgを白色固体として得た。

(5) 上記化合物402mgを用い、実施例257(3)と同様の手法により表題化合物375mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.90-2.32 (5H, m), 2.85-4.05 (13H, m), 3.29 (3H, s), 4.47-4.72 (3H, m), 9.10 (1H, brs), 10.45 (1H, brs), 11.92 (1H, brs).

#### 実施例295

3-{(2S,4S)-4-[4-(4-メトキシカルボニルメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン [実施例294(1)の生成物] 1.84g及びプロモ酢酸メチル670μLを用い、実施例294(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-メトキシカルボニルメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール

−2−イル) ピペリジン 2.28 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 2.26 g を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により生成した臭化水素塩に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより 4−(4−メトキシカルボニルメチル−5−オキソ−4,5−ジヒドロ−1,3,4−オキサジアゾール−2−イル) ピペリジン 1.20 g を油状物として得た。

(3) 上記化合物 1.20 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.24 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3−{(2S,4S)−1−tert−ブトキシカルボニル−4−[4−(4−メトキシカルボニルメチル−5−オキソ−4,5−ジヒドロ−1,3,4−オキサジアゾール−2−イル) ピペリジノ]−2−ピロリジニルカルボニル}−1,3−チアゾリジン 1.41 g を淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物 904 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 877 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.90−2.32 (5H, m), 2.90−4.10 (13H, m), 3.57 (3H, s), 4.47−4.74 (3H, m), 4.64 (2H, s), 9.10 (1H, brs), 10.73 (1H, brs), 12.20 (1H, brs).

#### 実施例 296

3−((2S,4S)−4−{4−[4−(2−モルホリノエチル)−5−オキソ−4,5−ジヒドロ−1,3,4−オキサジアゾール−2−イル] ピペリジノ}−2−ピロリジニルカルボニル)−1,3−チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 実施例 294 (1) の生成物 930 mg 及び 4−(2−クロロエチル) モルホリン塩酸塩 685 mg を用い、実施例 294 (2) と同様の手法により 1−ベンジルオキシカルボニル−4−[4−(2−モルホリノエチル)−5−オキソ−4,5−ジヒドロ−1,3,4−オキサジアゾール−2−イル] ピペリジン 720 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 696 mg を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により生



成した臭化水素塩に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより4-[4-(2-モルホリノエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン328mgを油状物として得た。

(3) 上記化合物318mg及び参考例12の表題化合物322mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-((2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[4-(2-モルホリノエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン606mgを油状物として得た。

(4) 上記化合物606mgを用い、実施例258(2)と同様の手法により表題化合物522mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.95-2.36 (5H, m), 2.90-4.15 (25H, m), 4.47-4.74 (3H, m), 9.10 (1H, brs), 10.64 (1H, brs), 11.54 (1H, brs), 11.83 (1H, brs), 12.02 (1H, brs).

#### 実施例297

3-((2S,4S)-4-{4-[5-オキソ-4-(3-ピコリル)-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 実施例294(1)の生成物0.932g及び3-ピコリルクロリド塩酸塩0.605gを用い、実施例294(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-[5-オキソ-4-(3-ピコリル)-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン1.06gを油状物として得た。

(2) 上記化合物1.01gを用い、実施例232(5)と同様の手法により生成した臭化水素塩に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより4-[5-オキソ-4-(3-ピコリル

)-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン  
0.17 gを淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物170 mg及び参考例12の表題化合物187 mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[5-オキソ-4-(3-ピコリル)-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン236 mgを白色粉末として得た。

(4) 上記化合物236 mgを用い、実施例257(3)と同様の手法により表題化合物204 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.98-2.36 (5H, m), 2.93-4.05 (13H, m), 4.47-4.74 (3H, m), 5.08 (2H, s), 7.86-7.89 (1H, m), 8.30-8.32 (1H, m), 8.79 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 8.85 (1H, s), 9.10 (1H, brs), 10.90 (1H, brs), 12.22 (1H, brs).

#### 実施例298

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-tert-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) イソニベコチン酸アミド19.4 g及びトリエチルアミン42 mLをジクロロメタン500 mLに溶解し、氷冷下ベンジルオキシクロロカーボネート24 mLを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-カルバモイルピペリジン33.3 gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物33.3 g及びイミダゾール17.3 gをピリジン350 mLに溶解し、氷冷下オキシ塩化リン47 mLを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-シアノピペリジン20.6gを微黄色油状物として得た。

(3) 上記化合物1.42gをN-メチル-2-ピロリドン60mLに溶解し、アジ化ナトリウム1.13g及びトリエチルアミン塩酸塩1.24gを加え、150°Cにて6時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸を加えてpHを1とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで洗浄し、水層を濃塩酸でpHを1とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸6mLとtert-ブタノール0.900g及び濃硫酸0.16mLを加え、室温にて3日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を2.5mol/L水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をHPLCにより精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-tert-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン140mgを白色固体として得た。

(4) 上記化合物140mgをエタノール10mLに溶解し、10%パラジウム/炭素100mgの存在下、1気圧の水素下室温にて4時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより4-(2-tert-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン85mgを白色固体として得た。

(5) 上記化合物85mg及び参考例12の表題化合物117mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-tert-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン192mgを白色粉末として得た。

(6) 上記化合物192mgを用い、実施例257(3)と同様の手法により表題化合物113mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.67 (9H, s), 1.95-2.30 (5H, m), 2.92-4.10 (13H, m), 4.40-

4. 73 (3H, m).

実施例 299

3-((2S, 4S)-4-{4-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) イソニベコチン酸19.0gを水150mL及び1, 4-ジオキサン300mLに溶解し、氷冷下1mol/L水酸化ナトリウム水溶液150mL及び二炭酸ジ-tert-ブチル35.3gを加え、室温にて3日間攪拌した。1, 4-ジオキサンを減圧留去し、残渣に5%硫酸水素カリウムを加え、析出した固体を濾取することにより、1-tert-ブトキシカルボニルイソニベコチン酸33.0gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物2.63g、HOBT2.11g及びEDCの塩酸塩2.64gをDMF50mLに溶解し、p-アニシジン1.41gを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより1-tert-ブトキシカルボニルイソニベコチン酸4-メトキシフェニルアミド2.84gを白色固体として得た。

(3) 上記化合物1.06gをテトラヒドロフラン30mLに溶解し、トリメチルシリルアジド845μLとトリフェニルホスフィン1.66g及び40%アゾジカルボン酸ジイソプロピル/トルエン溶液3.20gを加え、室温にて23時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をHPLCにより精製することにより1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル]ピペリジン0.514gを白色固体として得た。

(4) 上記化合物514mgをジクロロメタン10mLに溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸3mLを加え、5時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより4-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル]ピペリジン260mgを油状物として得た。

(5) 上記化合物 260 mg 及び参考例 12 の表題化合物 295 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 427 mg を白色粉末として得た。

(6) 上記化合物 424 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 301 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.95-2.35 (5H, m), 2.87-3.95 (13H, m), 3.87 (3H, s), 4.46-4.73 (3H, m), 7.19 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 9.10 (1H, brs), 10.70 (1H, brs), 12.02 (1H, brs).

#### 実施例 300

3-((2S, 4S)-4-[4-(5-クロロ-3-ベンゾフラニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 4-(5-クロロ-3-ベンゾフラニル)ピペリジン 380 mg 及び参考例 12 の表題化合物 404 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-クロロ-3-ベンゾフラニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 697 mg を淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 697 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 182 mg を褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.00-2.40 (5H, m), 2.90-4.14 (13H, m), 4.49-4.74 (3H, m), 7.35 (1H, dd, J=8.7, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.94 (1H, s), 7.99 (1H, s), 9.22 (1H, brs), 10.71 (1H, brs), 12.11 (1H, brs).

## 実施例 301

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) エタノール160 mLとクロロホルム180 mLの混合溶液に、氷冷下塩化アセチル180 mLを滴下した。30分間攪拌後、氷冷下1-ベンジルオキシカルボニル-4-シアノピペリジン[実施例298(2)の生成物]20.6gのクロロホルム180 mL溶液を加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(エトキシカルボンイミドイル)ピペリジン塩酸塩28.7gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物2.88g及び1, 2-フェニレンジアミン1.19gをエタノール50 mLに溶解し、4時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に0.5 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を0.2 mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン2.61gを淡褐色固体として得た。

(3) 上記化合物2.50gをメタノール50 mLに溶解し、10%パラジウム/炭素500 mgの存在下、1気圧の水素下室温にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより4-(2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン1.50gを淡褐色固体として得た。

(4) 上記化合物332 mg及び参考例12の表題化合物450 mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン434 mgを黄色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (4.5H, s), 1.40 (4.5H, s), 1.75-2.32 (7H, m), 2.43-2.56 (1H, m), 2.75-4.15 (10H, m), 4.38-4.82 (3H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.41 (1H, brs), 7.68 (1H,

brs), 10.74 (1H, brs)。

(5) 上記化合物430mgをエタノール4mLに溶解し、4.1mol/L塩酸-エタノール2.2mLを加え、室温下13時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物318mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.20-2.57 (5H, m), 2.95-4.07 (13H, m), 4.47-4.79 (3H, m), 7.48-7.57 (2H, m), 7.74-7.83 (2H, m), 9.14 (1H, brs), 10.91 (1H, brs), 12.18 (1H, brs)。

### 実施例302

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(エトキシカルボニイミドイル)ピペリジン塩酸塩 [実施例301(1)の生成物] 2.87g及び3, 4-ジアミノベンゾニトリル [実施例231(1)の生成物] 1.46gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン2.11gを淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物2.11gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン1.44gを黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物498mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン463mgを白色固体として得た。

(4) 上記化合物459mgに4mol/L塩酸-1, 4-ジオキサシ2.5mLを加え、室温下10日間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物412mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.17–2.60 (5H, m), 2.95–4.10 (13H, m), 4.45–4.79 (3H, m), 5.7 (1H, brs), 7.73 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, s), 9.13 (1H, brs), 10.97 (1H, brs), 12.14 (1H, brs).

### 実施例303

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(2) 実施例301(1)の生成物2.87g及び4-フルオロ-1, 2-フェニレンジアミン [実施例233(1)の生成物] 1.38gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン2.72gを黄色固体として得た。

(2) 上記化合物2.71gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン1.84gを茶褐色固体として得た。

(3) 上記化合物488mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン505mgを淡褐色固体として得た。

(4) 上記化合物501mgをエタノール5.5mLに溶解し、4.1mol/L塩酸-エタノール3.7mLを加え、室温下3日間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物391mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.17–2.55 (5H, m), 2.93–4.10 (13H, m), 4.45–4.78 (3H, m), 7.30–7.41 (1H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=8.6, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.9, 4.5\text{ Hz}$ ), 9.14 (1H, brs), 10



. 96 (1H, brs), 12.16 (1H, brs).

#### 実施例304

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 実施例301(1)の生成物1.29g及び3-アミノ-4-メチルアミノベンゾニトリル0.61gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-シアノ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン1.03gを淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物1.03gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-シアノ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン0.549gを黄色固体として得た。

(3) 上記化合物396mg及び参考例12の表題化合物450mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン316mgを白色固体として得た。

(4) 上記化合物313mgを酢酸エチル1mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル3mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物298mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.13-2.43 (5H, m), 2.97-3.35 (5H, m), 3.42-4.07 (13H, m), 4.47-4.90 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, d, J=8.4Hz), 8.19 (1H, s), 9.14 (1H, brs), 10.91 (1H, brs), 12.14 (1H, brs).

#### 実施例305

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリ

### ジン・3塩酸塩の合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.87g及び4-フルオロ-N1-メチル-1,2-フェニレンジアミン[実施例238(1)の生成物]1.30gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン2.83gを茶褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物2.83gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン1.65gを褐色固体として得た。

(3) 上記化合物513mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン377mgを淡褐色固体として得た。

(4) 上記化合物373mgを酢酸エチル1mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル3.8mLを加え、室温下12時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物226mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.18-2.43 (5H, m), 2.97-3.37 (5H, m), 3.60-4.09 (13H, m), 4.47-4.80 (4H, m), 7.39 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.7, 2.0 Hz), 7.83-7.92 (1H, m), 9.14 (1H, brs), 10.95 (1H, brs), 12.14 (1H, brs)

### 実施例306

3-{(2S,4S)-4-[4-(5-メチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.50g及び2-アミノ-4-メチルフェノール1.60gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジル

オキシカルボニル-4-(5-メチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン2.01 gを茶褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物2.00 gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-メチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン1.21 gを緑色固体として得た。

(3) 上記化合物0.714 g及び参考例12の表題化合物0.901 gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-メチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.47 gを淡緑色固体として得た。

(4) 上記化合物1.47 gを4.1 mol/L塩酸-エタノール7 mLに溶解し、室温下6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物0.601 gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.52-1.65 (1H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 1.98-2.18 (4H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.64-3.03 (7H, m), 3.07 (1H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.58-3.93 (3H, m), 4.38-4.68 (2H, m), 7.15 (1H, dd,  $J=8.3, 1.3\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=1.3\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ )。

#### 実施例307

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.96 g及び2-アミノ-4-トリフルオロメチルフェノール2.30 gを用い、実施例301(2)と同様の手法により

1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン 2.68 g を褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物 2.68 g を用い、実施例 301 (3) と同様の手法により 4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン 1.74 g を淡緑色油状物として得た。

(3) 上記化合物 0.892 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 1.56 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 1.47 g を 4.1 mol/L 塩酸-エタノール 7 mL に溶解し、室温下 16 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物 0.034 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.54-1.65 (1H, m), 1.74-1.89 (2H, m), 2.03-2.24 (4H, m), 2.27-2.38 (1H, m), 2.71-3.14 (8H, m), 3.58-4.03 (3H, m), 4.41-4.72 (2H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, s).

#### 実施例 308

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-メトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例 301 (1) の生成物 5.92 g 及び 3-アミノ-4-ヒドロキシアニソ酸メチル 4.34 g を用い、実施例 301 (2) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-メトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン 5.44 g を微赤色固体として得た。

(2) 上記化合物 2.02 g を用い、実施例 301 (3) と同様の手法により 4-(5-メトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジン 1.40 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 0.858 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-メトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.48 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 1.47 g をメタノール 2 mL に溶解し、5.6 mol/L 塩酸-メタノール 2.5 mL を加え、室温下 14 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣を HPLC で精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物 0.080 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.56-1.67 (1H, m), 1.74-1.89 (2H, m), 2.03-2.24 (4H, m), 2.32-2.43 (1H, m), 2.72-3.12 (8H, m), 3.48-3.73 (1H, m), 3.48-3.73 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.96-4.08 (1H, m), 4.42-4.72 (2H, m), 5.3 (1H, brs), 7.82 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 8.24 (1H, d, J=1.7 Hz).

#### 実施例 309

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例 301 (1) の生成物 25.0 g 及び 3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸エチル 18.8 g を用い、実施例 301 (2) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサ

ゾリル) ピペリジン 20.0 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 10.2 g を用い、実施例 301 (3) と同様の手法により 4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジン 7.05 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 4.04 g 及び参考例 12 の表題化合物 4.03 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 7.56 g を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 2.24 g をジクロロメタン 4 mL 及びトリフルオロ酢酸 2 mL に溶解し、室温で 15 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物 1.18 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.65-2.45 (8H, m), 2.94-3.16 (9H, m), 3.63-3.98 (3H, m), 4.40 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.44-4.68 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.7$ , 1.8 Hz), 8.39 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 310

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-カルボキシ-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例 309 (3) の生成物] 4.51 g をエタノール 16 mL 及び水 8 mL に溶解し、水酸化リチウム-水和物 678 mg を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、1 mo

1/L塩酸を加えpHを7とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルボキシ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン3.45gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物786mgを用い、実施例167(2)と同様の手法により表題化合物689mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.10-2.45 (5H, m), 2.88-4.12 (13H, m), 4.45-4.81 (3H, m), 7.82 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, dd,  $J=8.7, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, brs), 10.45 (1H, brs), 11.90 (1H, brs), 13.15 (1H, brs)。

#### 実施例311

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-カルバモイル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルボキシ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例310(1)の生成物] 1.06gをテトラヒドロフラン5mLに溶解し、氷冷下トリエチルアミン0.279mL及びクロロ炭酸イソブチル0.263mLを加え、室温で30分間攪拌した。反応液に7mol/Lアンモニア-メタノール溶液1mLを加え、室温にて15時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルバモイル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン345mgを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 335mg をジクロロメタン 0.5 mL 及びトリフルオロ酢酸 0.5 mL に溶解し、室温で 7.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより表題化合物 75mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.65–1.78 (1H, m), 1.95–2.47 (8H, m), 2.85–3.19 (8H, m), 3.62–3.75 (1H, m), 3.77–3.98 (2H, m), 4.47–4.67 (2H, m), 5.88 (1H, brs), 6.18 (1H, brs), 7.54 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, dd,  $J=9.6, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 312

3-( (2S, 4S) -4-{4-[5-(N-メチルカルバモイル)-2-ベンズオキサゾリル] ピペリジノ} -2-ピロリジニルカルボニル) -1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例 310 (1) の生成物 1.06g 及び 30% メチルアミン-エタノール溶液 1mL を用い、実施例 311 (1) と同様の手法により 3-( (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[5-(N-メチルカルバモイル)-2-ベンズオキサゾリル] ピペリジノ} -2-ピロリジニルカルボニル) -1, 3-チアゾリジン 0.725g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 669mg を用い、実施例 311 (2) と同様の手法により表題化合物 386mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.62–1.78 (1H, m), 1.92–2.38 (8H, m), 2.87–3.20 (11H, m), 3.63–3.74 (1H, m), 3.75–3.97 (2H, m), 4.47–4.67 (2H, m), 6.35 (1H, brs), 7.51 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=8.5, 1.7\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 313



3-((2S, 4S)-4-{4-[5-(N, N-ジメチルカルバモイル)-2-ベンズオキサゾリル]ピペリジン}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例310(1)の生成物1.36g及びジメチルアミン塩酸塩0.244gをDMFに溶解し、トリエチルアミン0.42mL、HOBT0.457g及びEDCの塩酸塩0.572gを加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[5-(N, N-ジメチルカルバモイル)-2-ベンズオキサゾリル]ピペリジン}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン0.786gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物760mgを用い、実施例167(2)と同様の手法により表題化合物634mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.13-2.46 (5H, m), 2.84-4.10 (19H, m), 4.41-4.79 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=1.5, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.75-7.78 (2H, m), 9.18 (1H, brs), 10.63 (1H, brs), 12.05 (1H, brs)

#### 実施例314

3-((2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.88g及び3-アミノ-4-シアノフェノール1.47gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン2.43gを淡褐色粉末として得た。

(2) 上記化合物2.43gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン1.33gを茶褐色固体

として得た。

(3) 上記化合物 409 mg 及び参考例 12 の表題化合物 450 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 230 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 226 mg を酢酸エチル 1 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.1 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルから結晶化することにより表題化合物 869 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.53-1.65 (1H, m), 1.73-1.90 (2H, m), 2.04-2.24 (4H, m), 2.27-2.37 (1H, m), 2.68-3.12 (8H, m), 3.60-3.98 (3H, m), 4.40-4.69 (2H, m), 7.84 (1H, dd,  $J=8.4$ , 1.4 Hz), 7.92 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.32 (1H, d,  $J=1.4$  Hz)。

#### 実施例 315

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 実施例 301 (1) の生成物 5.11 g 及び 3-アミノ-4-メトキシフェノール 2.72 g を用い、実施例 301 (2) と同様の手法により 1-ベンジロキシカルボニル-4-(5-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン 4.35 g を橙色油状物として得た。

(2) 上記化合物 4.25 g を用い、実施例 301 (3) と同様の手法により 4-(5-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン 2.47 g を赤茶褐色

固体として得た。

(3) 上記化合物 0.767 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 1.38 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 1.37 g をエタノール 4 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 6.5 mL を加え、室温下 16 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノール 10 mL から結晶化することにより表題化合物 0.953 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.12-2.43 (5H, m), 2.90-4.07 (16H, m), 4.45-4.77 (3H, m), 6.97 (1H, dd,  $J=8.9, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 9.14 (1H, brs), 10.67 (1H, brs), 12.03 (1H, brs).

#### 実施例 316

3- { (2S, 4S) -4-[4-(2-ベンゾチアゾリル) ピペリジノ] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 実施例 301 (1) の生成物 5.74 g 及び 2-アミノチオフェノール 2.3 mL を用い、実施例 301 (2) と同様の手法により 4-(2-ベンゾチアゾリル) -1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン 3.76 g を黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 986 mg 及びチオアニソール 1.0 mL をトリフルオロ酢酸 10 mL に溶解し、室温下 11 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 4-(2-ベンゾチアゾリル) ピペリジン 0.299 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 297 mg 及び参考例 12 の表題化合物 409 mg を用い、実

施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンゾチアゾリル)ピペリジノ]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン625mgを白色固体として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.82-2.06 (3H, m), 2.14-2.32 (4H, m), 2.39-2.52 (1H, m), 2.78-3.21 (6H, m), 3.32 (1H, t,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 3.63-4.12 (3H, m), 4.37-4.79 (3H, m), 7.35 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ )。

(4) 上記化合物621mgを1.1mol/L塩酸-メタノール6mLに溶解し、室温下2日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノール6mLから結晶化することにより表題化合物423mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.16-2.46 (5H, m), 2.94-3.36 (5H, m), 3.40-4.08 (8H, m), 4.47-4.78 (3H, m), 7.44 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 9.13 (1H, brs), 10.82 (1H, brs), 12.14 (1H, brs)。

#### 実施例317

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.96g、2-アミノ-4-トリフルオロメチルチオフェノール塩酸塩2.99g及びトリエチルアミン1.8mLをエタノール60mLに溶解し、4時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に0.5mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を0.5mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水

で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)ピペリジン1.75 gを淡黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物1.74 gを30%臭化水素-酢酸溶液8 mLに溶解し、室温下1時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル10 mLを加え、析出した固体を濾取した。析出した固体に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)ピペリジン0.943 gを淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物0.923 g及び参考例12の表題化合物0.901 gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン1.60 gを白色固体として得た。

(4) 上記化合物1.60 gを4.1 mol/L塩酸-エタノール7 mLに溶解し、室温下2日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物0.848 gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.52-1.65 (1H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 2.04-2.20 (4H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.67-3.23 (8H, m), 3.58-3.92 (3H, m), 4.40-4.70 (2H, m), 7.74 (1H, dd,  $J=8.4$ , 1.5 Hz), 8.31 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

#### 実施例318

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-フルオロ-3-ベンズ[d]イソキサ

ゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン  
・2塩酸塩の合成

(1) 4-(6-フルオロ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペリジン0.54g及び参考例12の表題化合物0.614gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-フルオロ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.01gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物1.00gを用い、実施例133(2)と同様の手法により表題化合物0.38gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.05-2.46 (5H, m), 2.92-4.20 (13H, m), 4.49-4.73 (3H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.72-7.74 (1H, m), 8.20 (1H, brs), 9.10 (1H, brs), 10.60 (1H, brs), 12.22 (1H, brs).

#### 実施例319

3-{(2S, 4S)-4-{2-[(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]エチル}アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) N-(5-シアノ-2-ピリジル)エチレンジアミン0.656g及び参考例12の表題化合物1.20gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{2-[(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]エチル}アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.46gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物656mgを酢酸エチル4mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル4mLを加え、室温下12時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物666mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.03-2.19 (1H, m), 2.87

-2.98 (1H, m), 3.06 (1H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.10-3.25 (3H, m), 3.45-4.10 (7H, m), 4.47-4.74 (3H, m), 6.67 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J=8.9, 2.2$  Hz), 8.03 (1H, brs), 8.46 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.96 (1H, brs), 9.96 (2H, brs), 10.64 (1H, brs).

### 実施例320

3-[(2S, 4S)-4-(N-アセチル-N-{2-[(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]エチル}アミノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{2-[(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]エチル}アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例319(1)の生成物] 800mgとトリエチルアミン0.42mLをジクロロメタン20mLに溶解し、氷冷下塩化アセチル0.18mLを加え、室温下で5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2S, 4S)-4-(N-アセチル-N-{2-[(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]エチル}アミノ)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン786mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物380mgを酢酸エチル3mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1mLを加え、室温下3時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物314mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.95-2.10 (4H, m), 2.62-2.80 (1H, m), 3.00-3.90 (11H, m), 4.28-4.77 (4H, m), 6.64 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2$  Hz), 7.95 (1H, brs), 8.35 (1H

, brs), 8.42 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 9.96 (1H, brs).

なお、上記実施例で得られた化合物の構造を表1～40にまとめて示す。



表 1

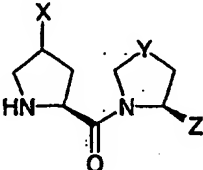

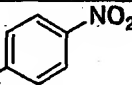
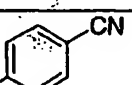

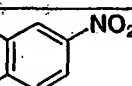
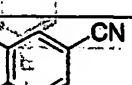
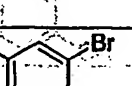
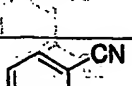
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
1	OH ↓	CH <sub>2</sub>	CN	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
2	OH ↓	CH <sub>2</sub>	CN	HCl
3	NH <sub>2</sub> ↓	CH <sub>2</sub>	CN	2HCl
4	HN-  ↓	CH <sub>2</sub>	CN	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
5	HN-  ↓	CH <sub>2</sub>	CN	HCl
6	HN-  ↓	CH <sub>2</sub>	CN	HCl
7	NC-  ↓	CH <sub>2</sub>	CN	HCl
8	F-  ↓	CH <sub>2</sub>	CN	HCl
9	F-  ↓	CH <sub>2</sub>	CN	HCl
10	NC-  ↓	CH <sub>2</sub>	CN	HCl
11	HN-  ↓	CH <sub>2</sub>	CN	HCl

表 2

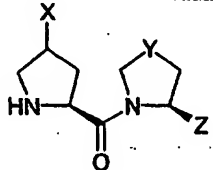
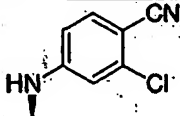
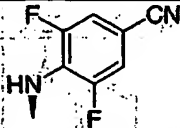
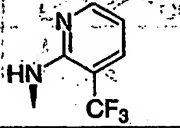
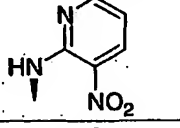
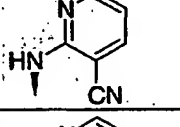
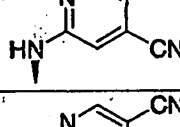
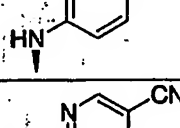
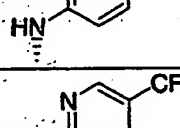
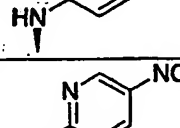
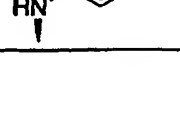
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
1 2		CH <sub>2</sub>	CN	HCl
1 3		CH <sub>2</sub>	CN	HCl
1 4		CH <sub>2</sub>	CN	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
1 5		CH <sub>2</sub>	CN	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
1 6		CH <sub>2</sub>	CN	HCl
1 7		CH <sub>2</sub>	CN	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
1 8		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl
1 9		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl
2 0		CH <sub>2</sub>	CN	2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
2 1		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl

表 3

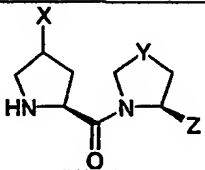
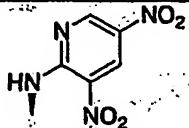
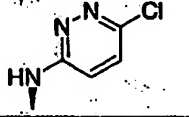
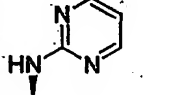
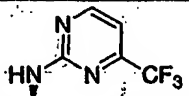
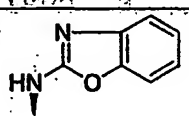
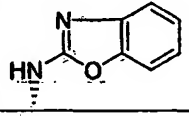
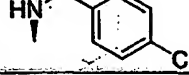
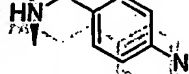
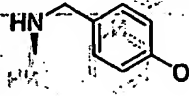
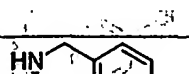
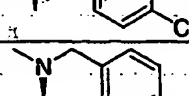
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
2 2		CH <sub>2</sub>	CN	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
2 3		CH <sub>2</sub>	CN	HCl
2 4		CH <sub>2</sub>	CN	HCl
2 5		CH <sub>2</sub>	CN	HCl
2 6		CH <sub>2</sub>	CN	HCl
2 7		CH <sub>2</sub>	CN	HCl
2 8		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl
2 9		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl
3 0		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl
3 1		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl
3 2		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl

表 4

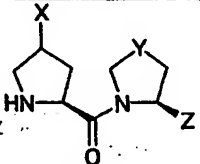
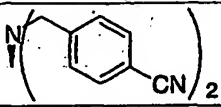
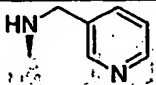
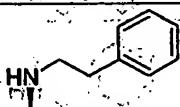
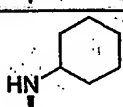
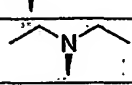
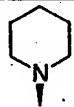

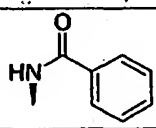
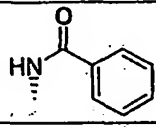
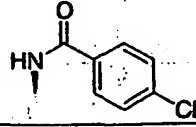
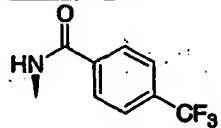
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
3 3		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl
3 4		CH <sub>2</sub>	CN	3CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
3 5		CH <sub>2</sub>	CN	2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
3 6		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl
3 7		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl
3 8		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl
3 9		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl
4 0		CH <sub>2</sub>	CN	HCl
4 1		CH <sub>2</sub>	CN	HCl
4 2		CH <sub>2</sub>	CN	HCl
4 3		CH <sub>2</sub>	CN	HCl

表 5

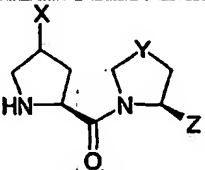
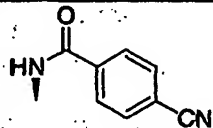
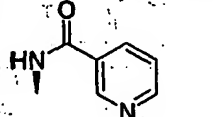
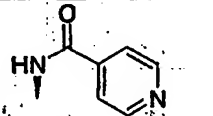
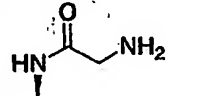
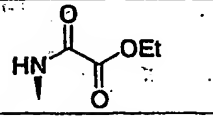
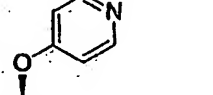
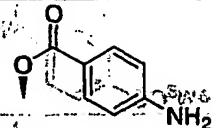
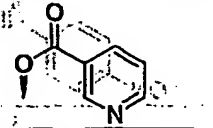
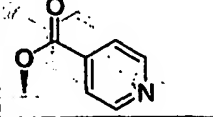

				
実施例番号	X	Y	Z	塩
4 4		CH <sub>2</sub>	CN	HCl
4 5		CH <sub>2</sub>	CN	2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
4 6		CH <sub>2</sub>	CN	2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
4 7		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl
4 8		CH <sub>2</sub>	CN	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
4 9		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl
5 0		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl
5 1		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl
5 2		CH <sub>2</sub>	CN	2HCl
5 3		S	H	2HCl

表 6

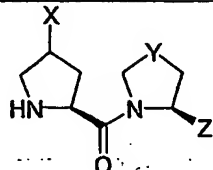
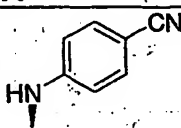
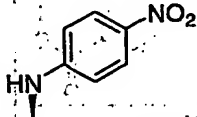
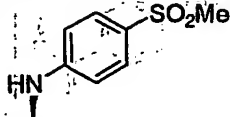
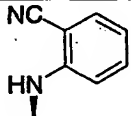
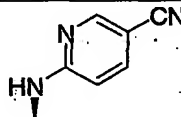
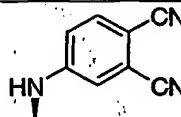
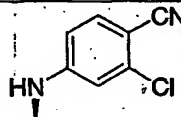
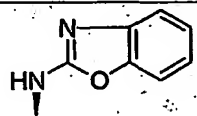
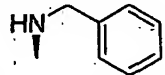
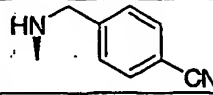
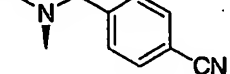
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
5 4		S	H	HCl
5 5		S	H	HCl
5 6		S	H	HCl
5 7		S	H	HCl
5 8		S	H	2HCl
5 9		S	H	HCl
6 0		S	H	HCl
6 1		S	H	HCl
6 2		S	H	2HCl
6 3		S	H	2HCl
6 4		S	H	2HCl

表 7

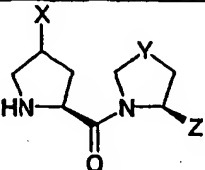
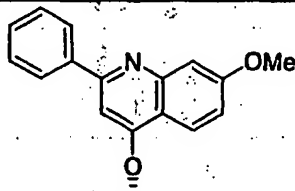
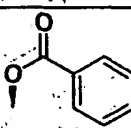
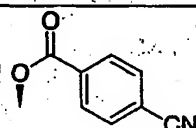
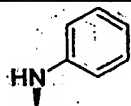
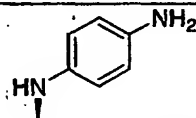
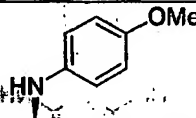
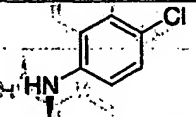
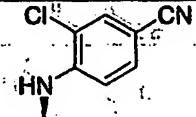
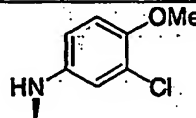
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
65		S	H	3HCl
66		S	H	
67		S	H	
68		S	H	2HCl
69		S	H	HCl
70		S	H	2HCl
71		S	H	2HCl
72		S	H	HCl
73		S	H	2HCl

表 8

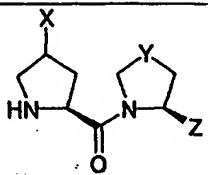
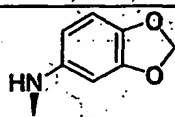
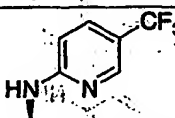
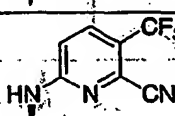
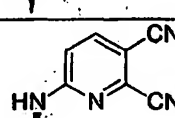
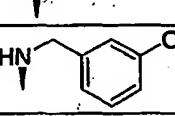
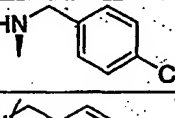
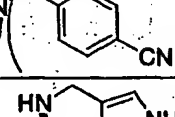
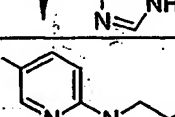
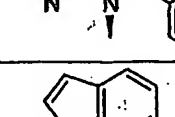
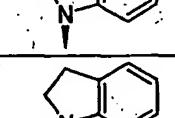
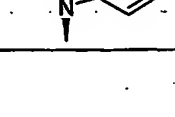
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
74		S	H	2HCl
75		S	H	2HCl
76		S	H	HCl
77		S	H	HCl
78		S	H	2HCl
79		S	H	2HCl
80		S	H	2HCl
81		S	H	3HCl
82		S	H	HCl
83		S	H	HCl
84		S	H	2HCl



表 9

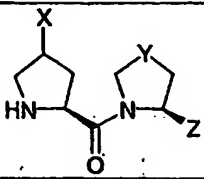
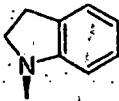
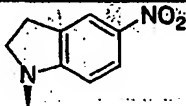
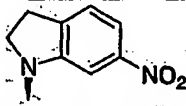
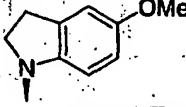
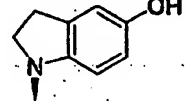
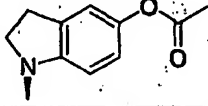
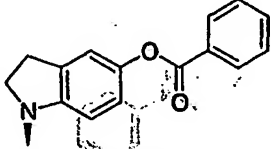
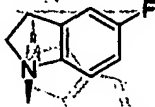
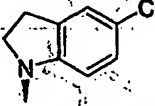
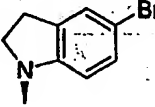
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
85		CH <sub>2</sub>	H	2HCl
86		S	H	HCl
87		S	H	2HCl
88		S	H	2HCl
89		S	H	2HCl
90		S	H	2HCl
91		S	H	2HCl
92		S	H	2HCl
93		S	H	HCl
94		S	H	HCl

表 10

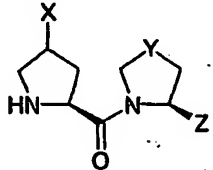
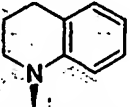
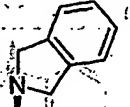
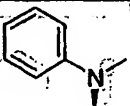
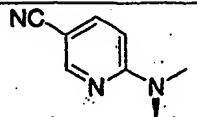
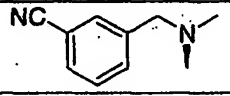
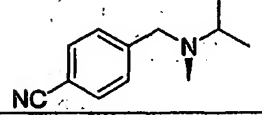
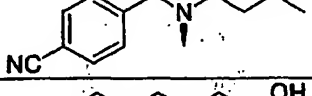
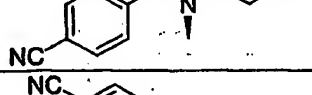
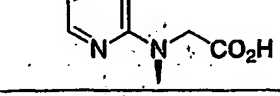
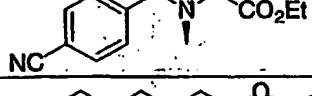
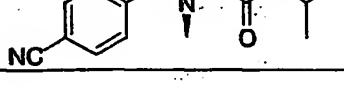
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
95		S	H	HCl
96		S	H	2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
97		S	H	2HCl
98		S	H	HCl
99		S	H	2HCl
100		S	H	2HCl
101		S	H	2HCl
102		S	H	2HCl
103		S	H	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
104		S	H	2HCl
105		S	H	2HCl

表 1 1

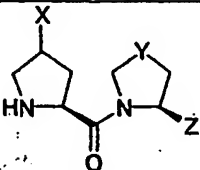
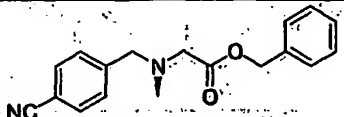
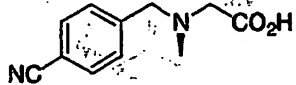
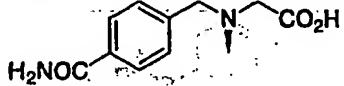
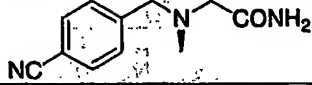
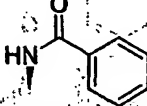
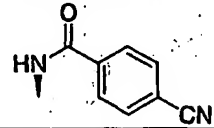
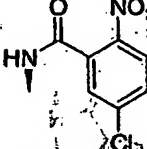
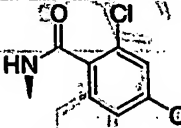
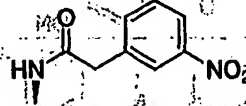
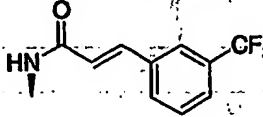
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
106		S	H	2HCl
107		S	H	2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
108		S	H	2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
109		S	H	2HCl
110		S	H	
111		S	H	HCl
112		S	H	HCl
113		S	H	HCl
114		S	H	HCl
115		S	H	HCl

表 1 2

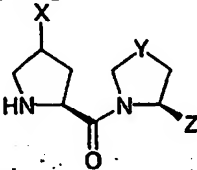
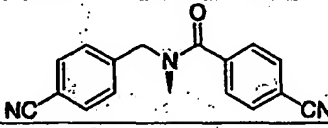
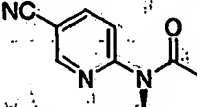
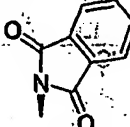
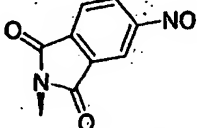
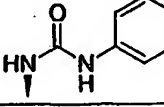
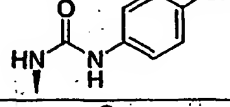
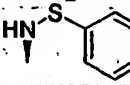
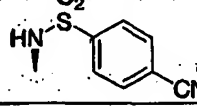
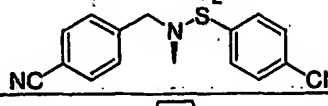

				
实施例番号	X	Y	Z	塩
116		S	H	HCl
117		S	H	HCl
118		S	H	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
119		S	H	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
120		S	H	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
121		S	H	
122		S	H	HCl
123		S	H	HCl
124		S	H	HCl
125		S	H	2HCl

表 1 3

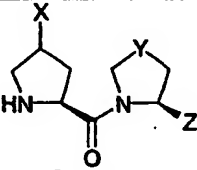
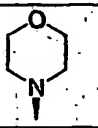
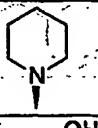
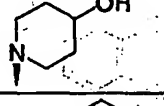
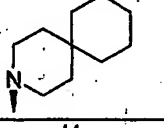
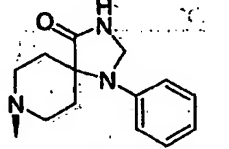
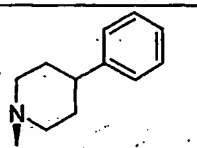
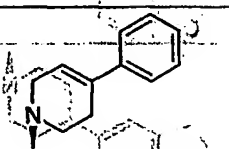
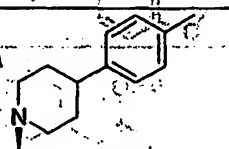
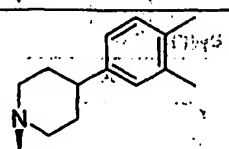
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
126		S	H	2HCl
127		S	H	2HCl
128		S	H	3HCl
129		S	H	2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
130		S	H	2HCl
131		S	H	2HCl
132		S	H	2HCl
133		S	H	2HCl
134		S	H	2HCl

表 1 4

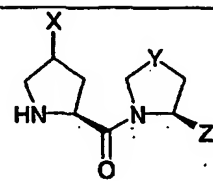
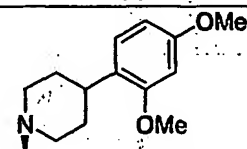
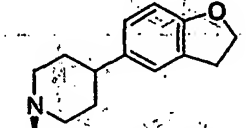
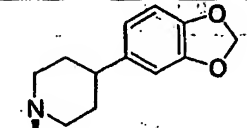
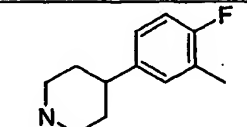
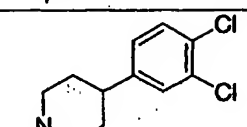
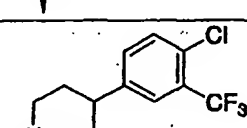
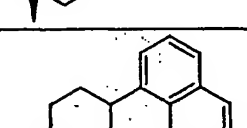
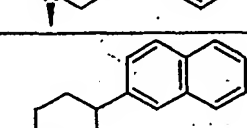
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
135		S	H	2HCl
136		S	H	2HCl
137		S	H	2HCl
138		S	H	2HCl
139		S	H	2HCl
140		S	H	2HCl
141		S	H	2HCl
142		S	H	2HCl

表 1 5

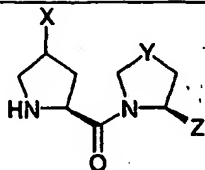
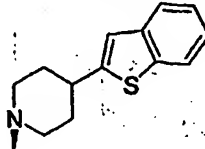
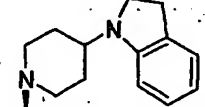
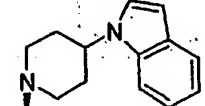
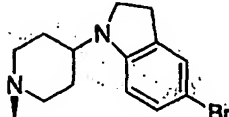
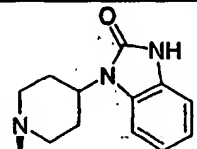
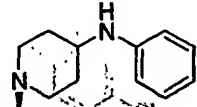
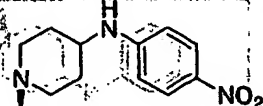
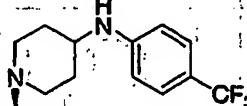
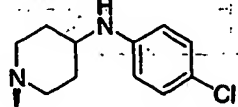
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
143		S	H	2HCl
144		S	H	3HCl
145		S	H	2HCl
146		S	H	3HCl
147		S	H	2HCl
148		S	H	3HCl
149		S	H	3HCl
150		S	H	3HCl
151		S	H	3HCl

表 1 6

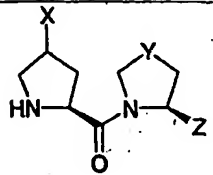
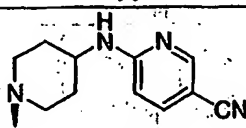
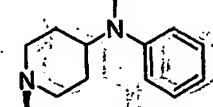
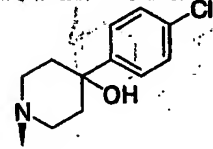
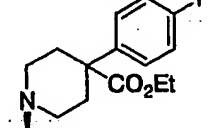
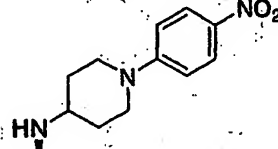
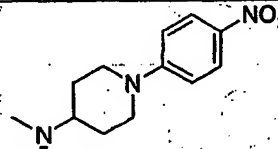
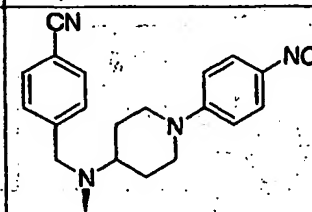
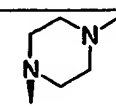
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
152		S	H	3HCl
153		S	H	3HCl
154		S	H	2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
155		S	H	2HCl
156		S	H	3HCl
157		S	H	2HCl
158		S	H	2HCl
159		S	H	3HCl



表 17

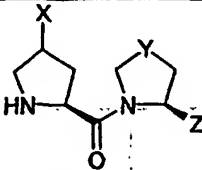
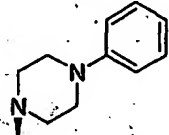
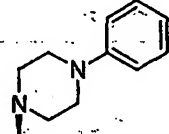
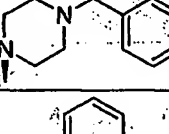
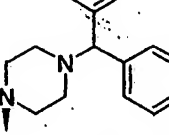
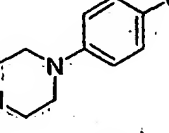
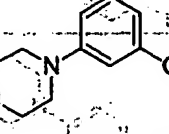
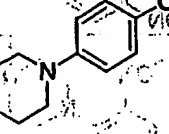
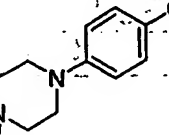
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
160		S	H	3HCl
161		CH <sub>2</sub>	H	3HCl
162		S	H	3HCl
163		S	H	3HCl
164		S	H	3HCl
165		S	H	3HCl
166		S	H	3HCl
167		S	H	3HCl

表 1 8

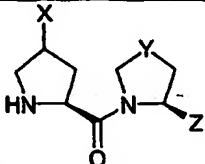
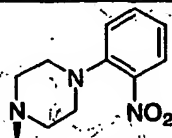
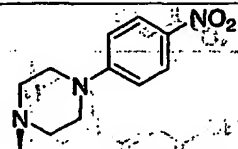
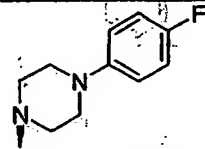
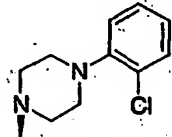
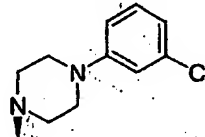
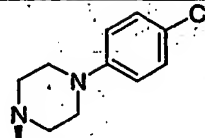
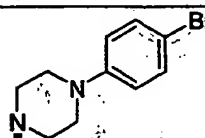
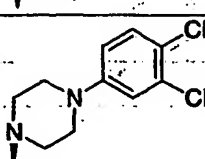
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
168		S	H	2HCl
169		S	H	3HCl
170		S	H	3HCl
171		S	H	2HCl
172		S	H	3HCl
173		S	H	3HCl
174		S	H	3HCl
175		S	H	3HCl

表 1 9

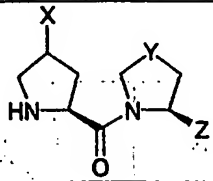
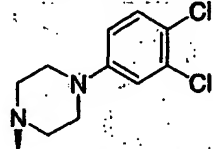
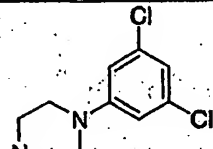
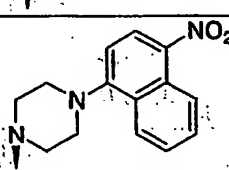
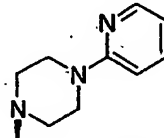
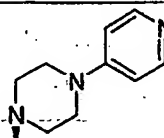
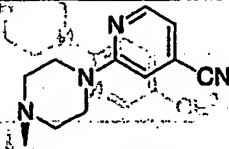
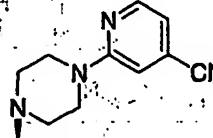
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
176		S	H	3HCl
177		S	H	3HCl
178		S	H	2HCl
179		S	H	3HCl
180		S	H	3HCl
181		S	H	3HCl
182		CH <sub>2</sub>	H	3HCl

表 2 0

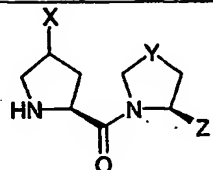
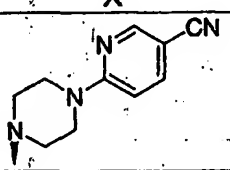
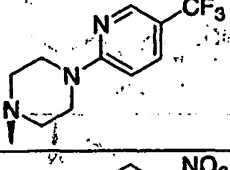
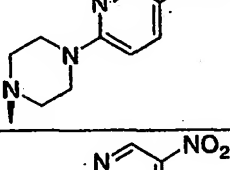
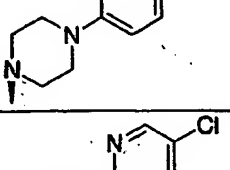
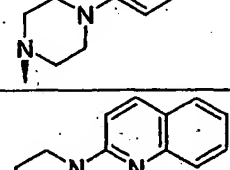
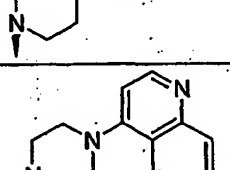
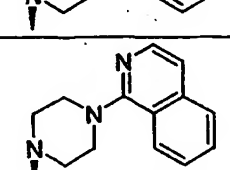
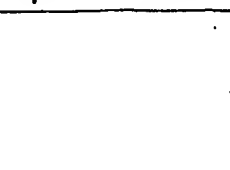
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
183		S	H	3HCl
184		S	H	2HCl
185		S	H	2HCl
186		CH <sub>2</sub>	H	3HCl
187		S	H	3HCl
188		S	H	3HCl
189		S	H	3HCl
190		S	H	3HCl

表 2 1

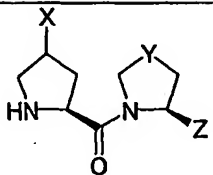
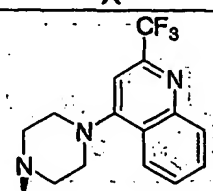
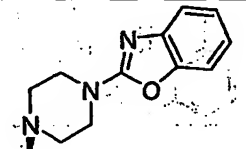
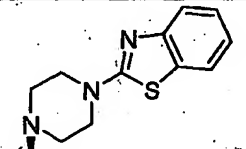
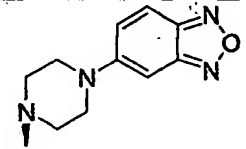
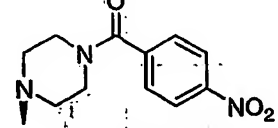
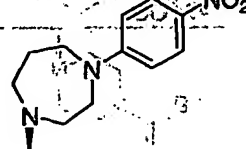
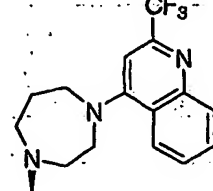
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
191		S	H	2HC
192		S	H	3HCl
193		S	H	3HCl
194		S	H	2HC
195		S	H	2HC
196		S	H	2HCl
197		S	H	3HCl

表 2 2

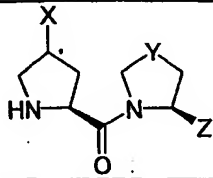
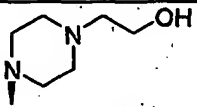
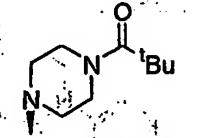
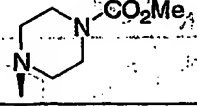
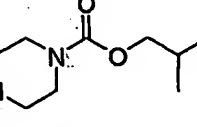
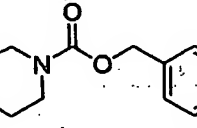
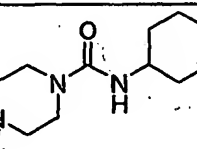
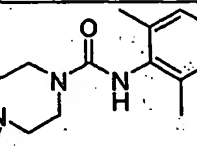
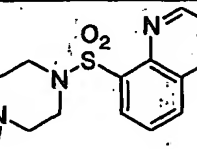
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
198		S	H	3HCl
199		S	H	2HCl
200		S	H	2HCl
201		S	H	2HCl
202		S	H	2HCl
203		S	H	2HCl
204		S	H	2HCl
205		S	H	3HCl

表 2 3

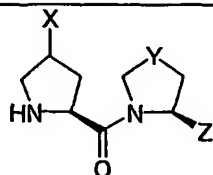
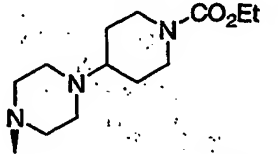
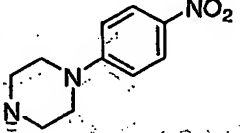
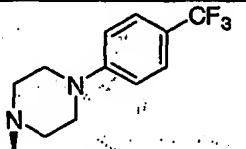
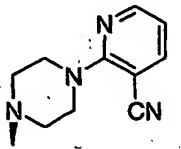
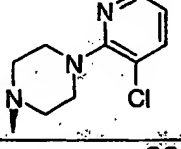
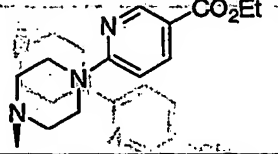
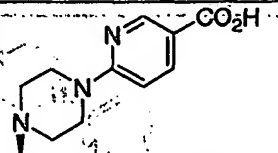
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
206		S	H	4HCl
207		S	H	2HCl
208		S	H	3HCl
209		S	H	3HCl
210		S	H	3HCl
211		S	H	3HCl
212		S	H	3HCl

表 2 4

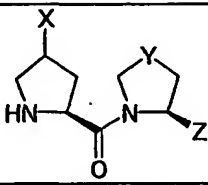
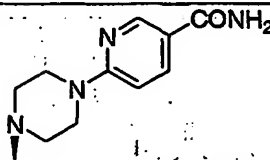
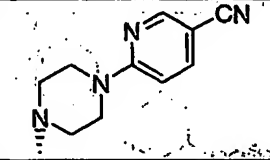
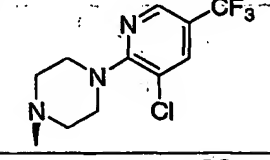
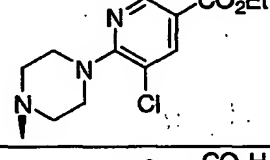
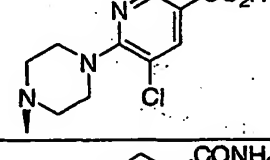
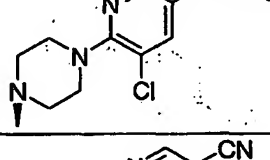
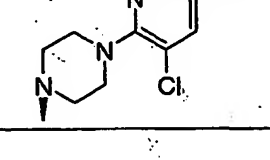
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
213		S	H	3HCl
214		S	H	3HCl
215		S	H	3HCl
216		S	H	3HCl
217		S	H	3HCl
218		S	H	3HCl
219		S	H	3HCl



表 2 5

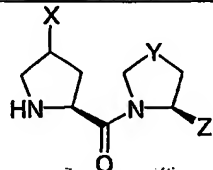
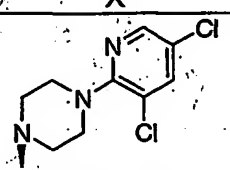
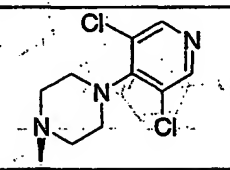
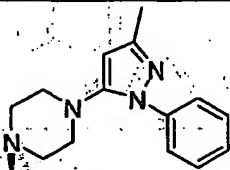
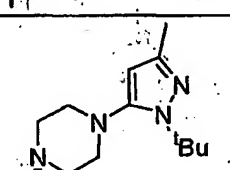
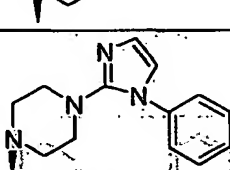
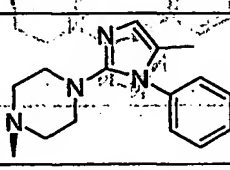
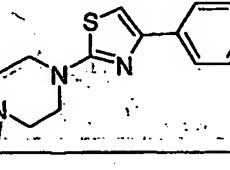
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
220		S	H	3HCl
221		S	H	3HCl
222		S	H	3HCl
223		S	H	3HCl
224		S	H	3HCl
225		S	H	3HCl
226		S	H	3HCl

表 2 6

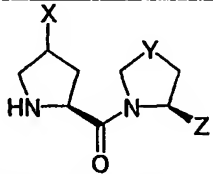
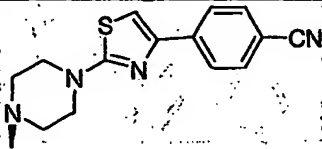
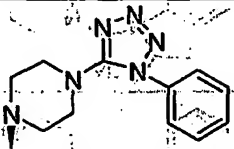
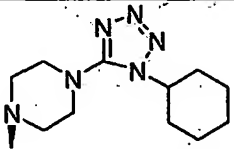
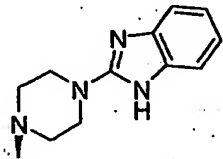
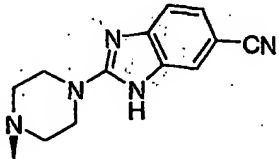
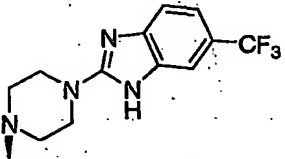
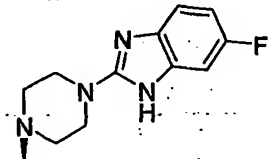
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
227		S	H	3HCl
228		S	H	3HCl
229		S	H	3HCl
230		S	H	2HCl
231		S	H	3HCl
232		S	H	3HBr
233		S	H	3HBr

表 2 7

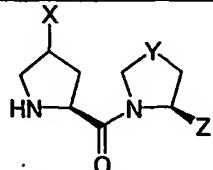
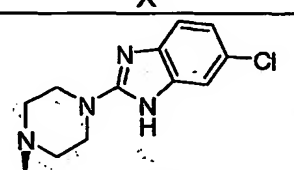
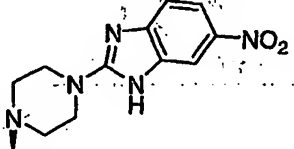
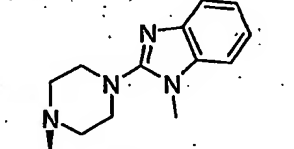
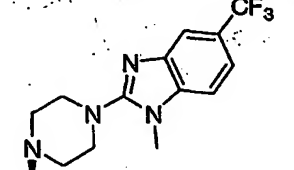
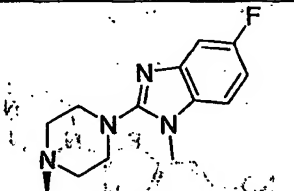
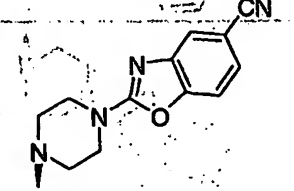
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
234		S	H	3HBr
235		S	H	3HCl
236		S	H	3HCl
237		S	H	3HCl
238		S	H	3HCl
239		S	H	2HCl

表 2 8

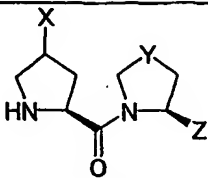
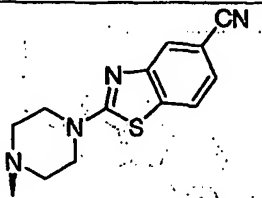
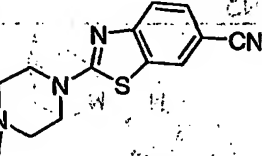
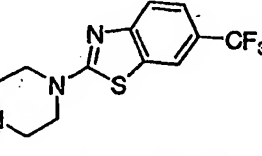
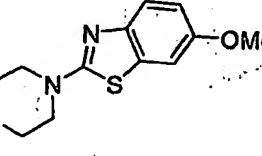
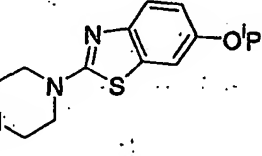
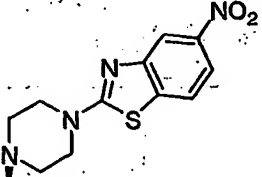
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
240		S	H	2HCl
241		S	H	2HCl
242		S	H	2HCl
243		S	H	3HCl
244		S	H	3HCl
245		S	H	2HCl

表 2 9

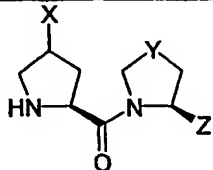
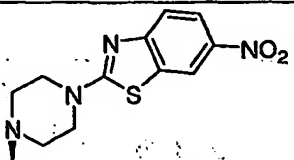
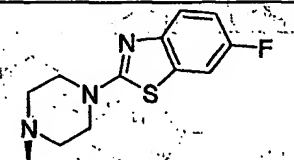
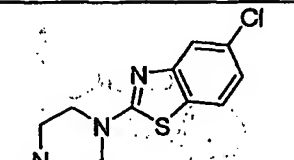
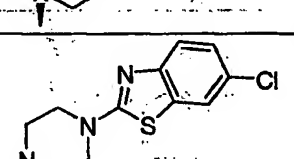
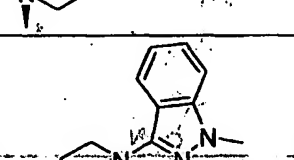
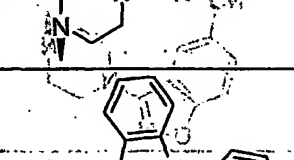
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
246		S	H	2HCl
247		S	H	2HCl
248		S	H	3HCl
249		S	H	3HCl
250		S	H	3HCl
251		S	H	3HCl

表 3-0

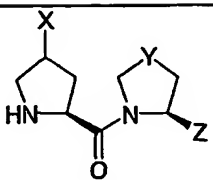
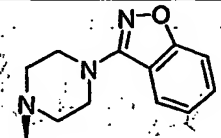
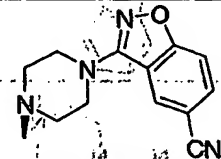
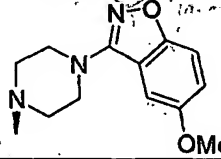
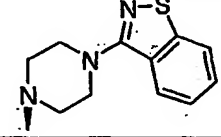
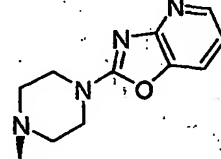
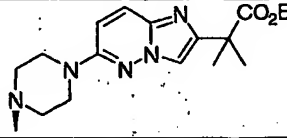
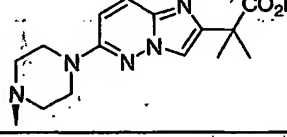
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
252		S	H	3HCl
253		S	H	3HCl
254		S	H	3HCl
255		S	H	1.5(CO <sub>2</sub> H) 2
256		S	H	3HCl
257		S	H	3HCl
258		S	H	3HCl

表 3 1

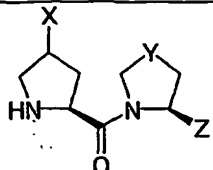
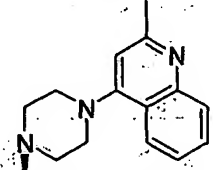
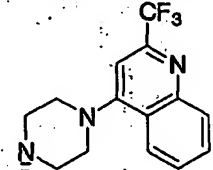
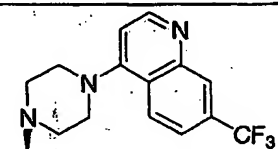
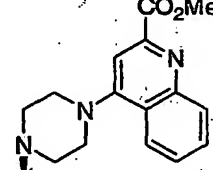
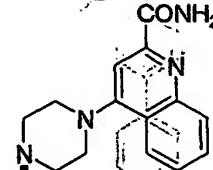
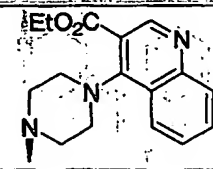
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
259		S	H	3HCl
260		S	H	2HCl
261		S	H	2HCl
262		S	H	3HCl
263		S	H	3HCl
264		S	H	3HCl

表 3 2

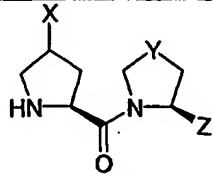
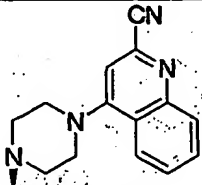
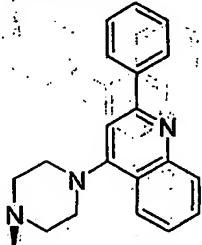
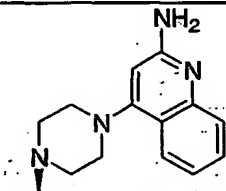
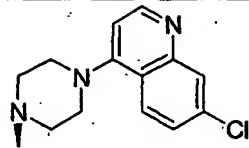
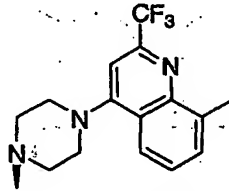
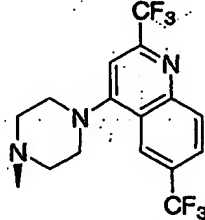
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
265		S	H	3HCl
266		S	H	3HCl
267		S	H	3HCl
268		S	H	3HCl
269		S	H	2HCl
270		S	H	2HCl



表 3 3

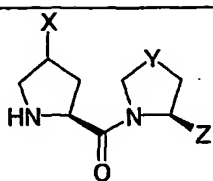
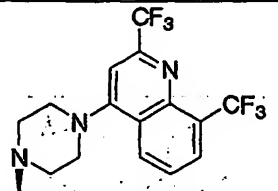
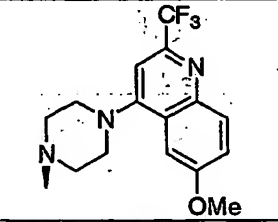
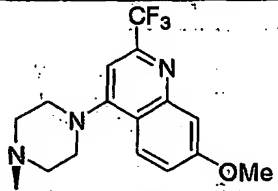
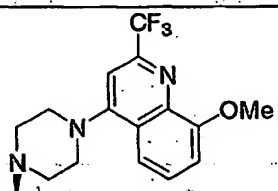
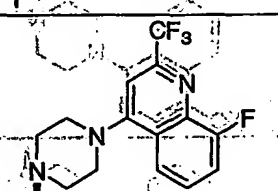
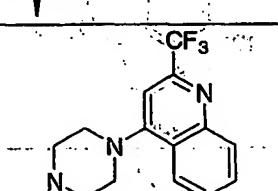
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
271		S	H	2HCl
272		S	H	3HCl
273		S	H	2HCl
274		S	H	2HCl
275		S	H	2HCl
276		S	H	2HCl

表 3 4

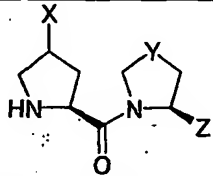
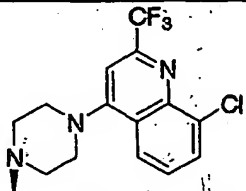
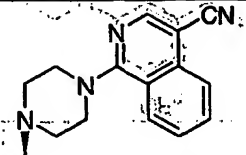
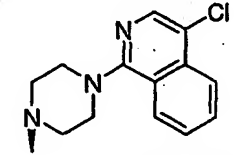
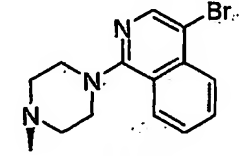
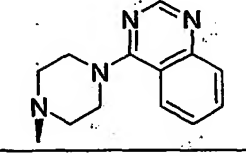
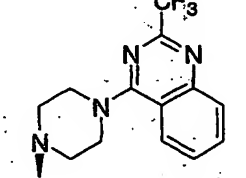
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
277		S	H	2HCl
278		S	H	3HCl
279		S	H	3HCl
280		S	H	3HCl
281		S	H	3HCl
282		S	H	-

表 3 5

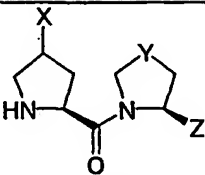
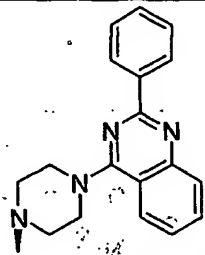
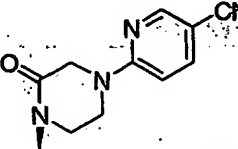
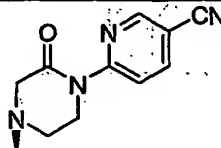
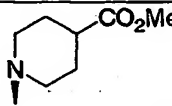
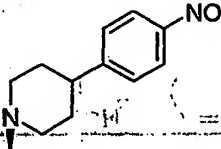
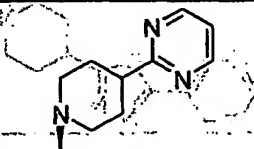
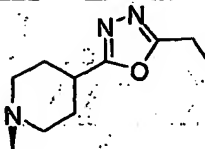
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
283		S	H	3HCl
284		S	H	2HCl
285		S	H	2HCl
286		S	H	2HCl
287		S	H	2HCl
288		S	H	2HCl
289		S	H	2HCl

表 3 6

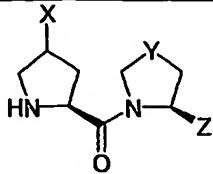
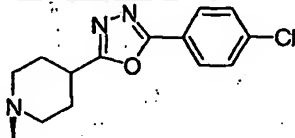
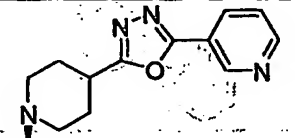
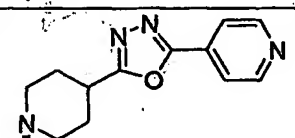
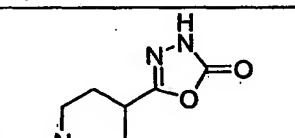
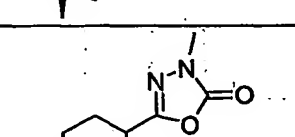
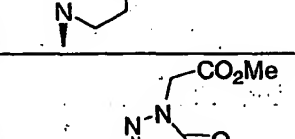
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
290		S	H	2HCl
291		S	H	3HCl
292		S	H	3HCl
293		S	H	2HCl
294		S	H	2HCl
295		S	H	2HCl

表 3 7

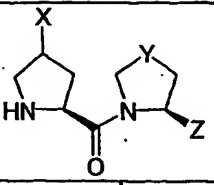
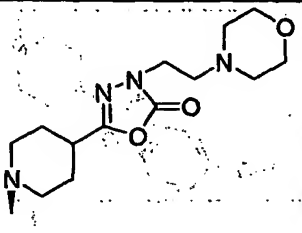
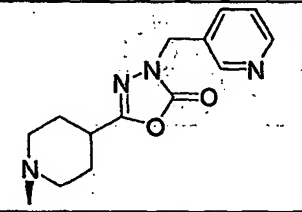
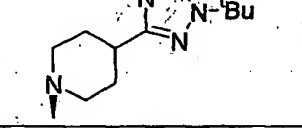
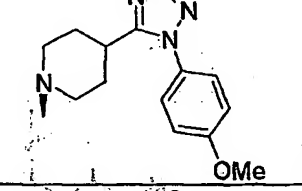
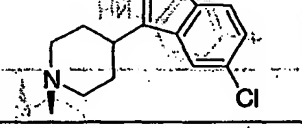
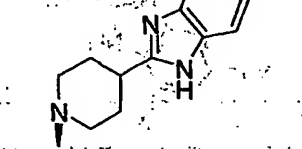
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
296		S	H	3HCl
297		S	H	3HCl
298		S	H	2HCl
299		S	H	2HCl
300		S	H	2HCl
301		S	H	3HCl

表 3 8

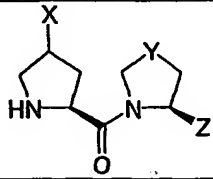
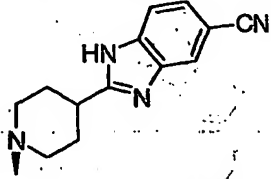
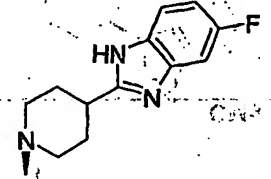
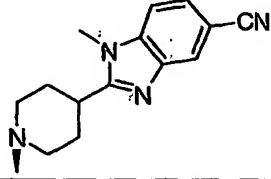
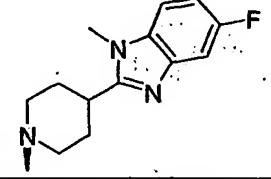
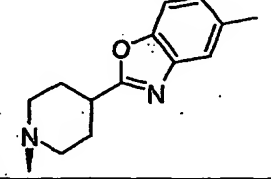
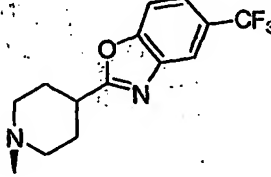
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
302		S	H	3HCl
303		S	H	3HCl
304		S	H	3HCl
305		S	H	3HCl
306		S	H	
307		S	H	

表 3 9

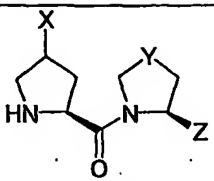
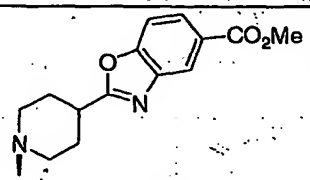
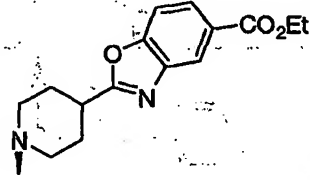
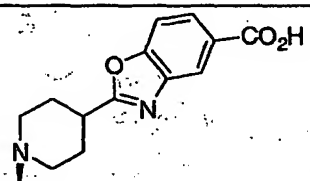
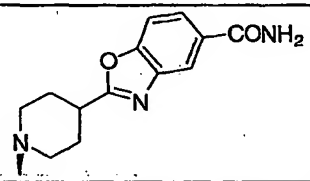
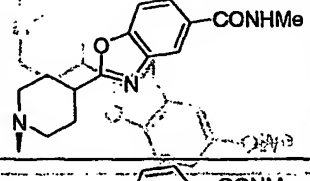
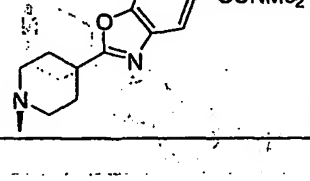
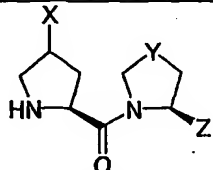
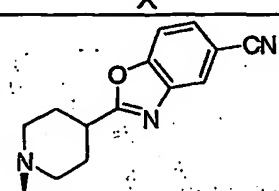
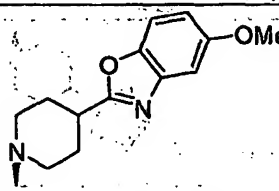
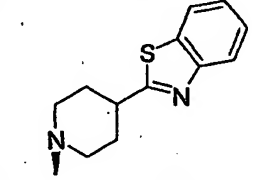
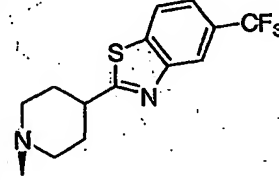
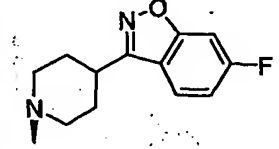
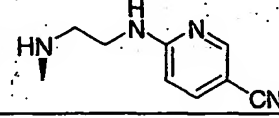
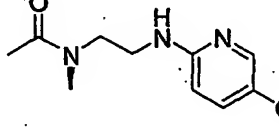
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
308		S	H	-
309		S	H	-
310		S	H	2HCl
311		S	H	-
312		S	H	-
313		S	H	2HCl

表 4 0

				
実施例番号	X	Y	Z	塩
314		S	H	
315		S	H	2HCl
316		S	H	2HCl
317		S	H	
318		S	H	2HCl
319		S	H	3HCl
320		S	H	2HCl



本発明の化合物は以下に示す実験例 1 により、強力な DPP-IV 阻害活性を示した。

#### 実験例 1 (血漿 DPP-IV 阻害活性)

蛍光アッセイ法により、ヒト及びラットの血漿 DPP-IV 阻害活性を測定した。DPP-IV 特異的な蛍光基質として Gly-Pro-MCA (ペプチド研) を用い、種々濃度の被験物質を含む下記組成の反応液を室温で 60 分間インキュベーションし、計測 (SPECTRA FLUOR、TECAN 社) される蛍光強度 (Excitation 360 nm/Emission 465 nm) を DPP-IV 活性とした。

ラットあるいはヒト血漿 (10 倍希釈液)	20 $\mu$ L/ウェル
蛍光基質 (100 $\mu$ mol/L)	20 $\mu$ L/ウェル
被験物質	20 $\mu$ L/ウェル
緩衝液 (0.003% Brij-35 含有 PBS)	140 $\mu$ L/ウェル
全量	200 $\mu$ L/ウェル

溶媒添加群に対する阻害率を算出し、 $IC_{50}$  値をロジスティック解析により求めた。

以上の方法により求めた本発明の血漿 DPP-IV 阻害活性の  $IC_{50}$  値を下表に示す。

実施例化合物番号	ヒト血漿 DPP-IV 阻害活性 $IC_{50}$ (nM)	ラット血漿 DPP-IV 阻害活性 $IC_{50}$ (nM)
5	0.18	0.17
12	0.13	0.15
20	0.54	0.41
24	0.51	0.64
29	0.30	0.22
39	1.1	0.55

8 8	4 . 8	6 . 1
9 9	6 . 8	9 . 4
1 4 3	1 . 5	2 . 1
1 8 6	3 . 7	4 . 2
1 8 9	0 . 9 5	1 . 0
2 1 2	0 . 4 5	0 . 7 5
2 4 2	0 . 3 3	0 . 3 4
2 7 9	0 . 7 3	0 . 7 9
2 9 6	1 . 1	1 . 9
3 0 3	0 . 6 1	1 . 1

なお、以下に示すように、特表平 9-509921 号公報の化合物及び WO 99/61431 公報の化合物の血漿 DPP-IV 阻害活性は十分ではない。

公知化合物	ヒト血漿 DPP-IV 阻害活性 IC <sub>50</sub> (nM)
(S)-2-シアノ-1-L-プロリルピロリジン ・塩酸塩	2 . 9
3-L-プロリル-1, 3-チアゾリジン	5 3 8

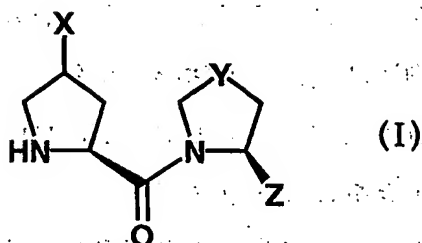
#### 産業上の利用可能性

以上の実験例及び各種の薬理実験から、本発明化合物は、強力な DPP-IV 阻害活性を示し、糖尿病の予防、治療、又は、肥満の予防、治療に有用であるほか、HIV 感染、癌転移、皮膚病、前立腺肥大症、歯根膜炎又は自己免疫疾患の予防、治療等に有用である。

本発明は、日本で出願された特願 2000-243217 及び特願 2000-400296 を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



(式中、Xは $-NR^1R^2$  ( $R^1$ 、 $R^2$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有してもよい芳香環が縮合していてもよく、また、このスピロサイクルはスピロ環でもよい。)、 $-NR^3COR^4$  ( $R^3$ 、 $R^4$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-NR^5CONR^6R^7$ または $-NR^5CH_2CH_2NR^6R^7$  ( $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は $R^6$ 、 $R^7$ は互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有してもよい芳香環が縮合していてもよい。)、 $-NR^8SO_2R^9$  ( $R^8$ 、 $R^9$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-OR^{10}$ 又は $-OCOR^{11}$  ( $R^{10}$ 、 $R^{11}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロア

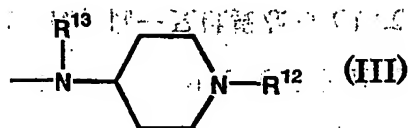
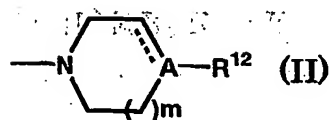
ルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示し、

Yは $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}-\text{OH}$ 、S、 $\text{S}=\text{O}$ 又は $\text{SO}_2$ を示し、

Zは水素原子又はシアノを示す。

なお、上記基のうち、アルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。)で示されるL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

2. 一般式 (I) のXが下式



〔式中、

は単結合又は二重結合を示し、

$\text{R}^{12}$ はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{COR}^{17}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ 又は $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$  ( $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{19}$ 、 $\text{R}^{20}$ 及び $\text{R}^{21}$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示すか、又は $\text{R}^{14}$ と $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{19}$ と $\text{R}^{20}$ はそれぞれ互いに結合して1~2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)を示し、

$\text{R}^{13}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示し、

mは1又は2を示し、

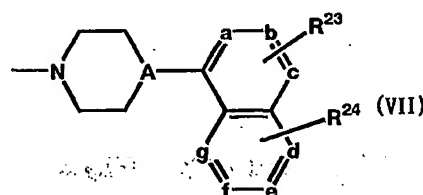
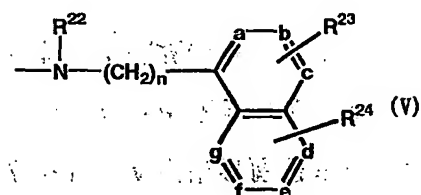
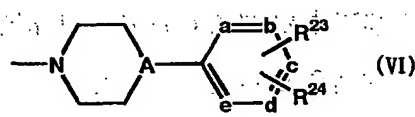
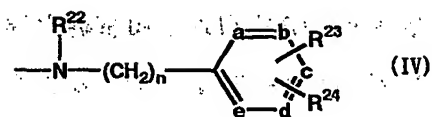
Aは炭素原子又は窒素原子を示す。

ただし、i) Aが炭素原子を示す場合、Aは水酸基、カルボキシル又はアルコキシカルボニルで置換されていても良い。また、ii) Aが窒素原子を示す場合、

は単結合を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル及びヘテロサイクルはそれぞれ置換基を有していてもよい。〕から選ばれる置換基である請求項1に記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

3. 一般式(I)のXが下式



〔式中、 $R^{22}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示し、

$R^{23}$ 、 $R^{24}$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-NR^{25}R^{26}$ 、 $-NHSO_2R^{27}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-COOR^{29}$ 、 $-CONHSO_2R^{30}$ 、 $-SO_2OR^{31}$ 、 $-SO_2R^{32}$ 又は $-CONR^{33}R^{34}$  ( $R^{25}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 及び $R^{34}$ は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、ア

ルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示すか、又は  $R^{25}$  と  $R^{26}$ 、 $R^{33}$  と  $R^{34}$  はそれぞれ互いに結合して 1～2 個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)を示し、

a、b、c、d、e、f、g は全て炭素原子であるか、又は、いずれか 1 つ又は 2 つが窒素原子で残りが炭素原子を示し、

n は 0、1、2 又は 3 を示し、

A は炭素原子又は窒素原子を示す。

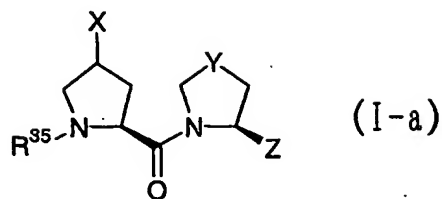
ただし、A が炭素原子を示す場合、A は水酸基、カルボキシル又はアルコキシカルボニルで置換されていても良い。

なお、上記基のうち、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。J から選ばれる置換基で示される請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の L-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

4. 一般式 (I) において X の結合している不斉炭素が S 配置で表され、X が式 (VI) 又は (VII) の基であり、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  がそれぞれ同一又は異なってニトロ、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ハロゲン又はハロアルキルであり、Y が硫黄原子であり、Z が水素原子である請求項 1 から 3 のいずれかに記載の L-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

5. 一般式 (I) において X が水酸基、置換基を有していてもよいフェニルアミノ、置換基を有していてもよい 2-ピリジルアミノ、置換基を有していてもよい 3-ピリダジニルアミノ、置換基を有していてもよい 2-ピリミジニルアミノであり、X の結合している不斉炭素が S 配置で表される請求項 1 に記載の L-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

6. 一般式 (I-a)

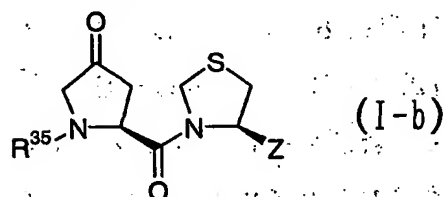


〔式中、Xは $-NR^1R^2$  ( $R^1$ 、 $R^2$ は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合してヘテロサイクルを形成してもよく、1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有してもよい芳香環が縮合していてもよく、またこのヘテロサイクルはスピロ環でもよい。)、 $-NR^3COR^4$  ( $R^3$ 、 $R^4$ は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-NR^5CONR^6R^7$ または $-NR^5CH_2CH_2NR^6R^7$  ( $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は $R^6$ 、 $R^7$ は互いに結合してヘテロサイクルを形成してもよく、1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有してもよい芳香環が縮合していてもよい。)、又は $-NR^8SO_2R^9$  ( $R^8$ 、 $R^9$ は同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示し、Yは $CH_2$ 、 $CH-OH$ 、S、 $S=O$ 又は $SO_2$ を示し、Zは水素原子又はシアノを示し、 $R^{35}$ は $-COR^{41}$  ( $R^{41}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)又は $-COOR^{42}$  ( $R^{42}$ はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。なお、上記基のうち、アルキル、シク

ロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]

で表される化合物。

#### 7. 一般式 (I-b)



〔式中、Zは水素原子又はシアノを示し、 $R^{35}$ は $-\text{COR}^{41}$  ( $R^{41}$ は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)又は $-\text{COOR}^{42}$  ( $R^{42}$ はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。))を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。〕で表される化合物。

8. 請求項1～5のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩と薬理学上許容しうる担体とを含有する医薬組成物。

9. 請求項1～5のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするDPP-IV阻害薬。

10. 請求項1～5のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするDPP-IVが関与する疾患の治療剤。

11. 前記疾患が糖尿病、肥満、HIV感染、癌転移、皮膚病、前立腺肥大症、歯根膜炎又は自己免疫疾患によるものである請求項10に記載の治療剤。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06906

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/16, C07D401/14, C07D417/14, C07D498/04, C07D487/04,  
A61K31/401, 454, 4439, 427, 4709, 5377, 438, 496, 506, 517, 5025, 551,  
A61P43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/16, C07D401/14, C07D417/14, C07D498/04, C07D487/04,  
A61K31/401, 454, 4439, 427, 4709, 5377, 438, 496, 506, 517, 5025, 551,  
A61P43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/61431 A (Probiodrug Gesellschaft für Arzneimittelforschung mbH), 02 December, 1999 (02.12.99), the whole document & EP 1082314 A	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
03 September, 2001 (03.09.01)Date of mailing of the international search report  
18 September, 2001 (18.09.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl. C07D207/16, C07D401/14, C07D417/14, C07D498/04, C07D487/04, A61K31/401, 454, 4439, 427, 4709, 5377, 438, 496, 506, 517, 5025, 551, A61P43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl. C07D207/16, C07D401/14, C07D417/14, C07D498/04, C07D487/04, A61K31/401, 454, 4439, 427, 4709, 5377, 438, 496, 506, 517, 5025, 551, A61P43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/61431 A (プロパイトラッグ ゲゼルシャフト) 2. 12 月. 1999 (02. 12. 99) 文献全体 & EP 108 2314 A	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 03. 09. 01

国際調査報告の発送日 18.09.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4 P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492